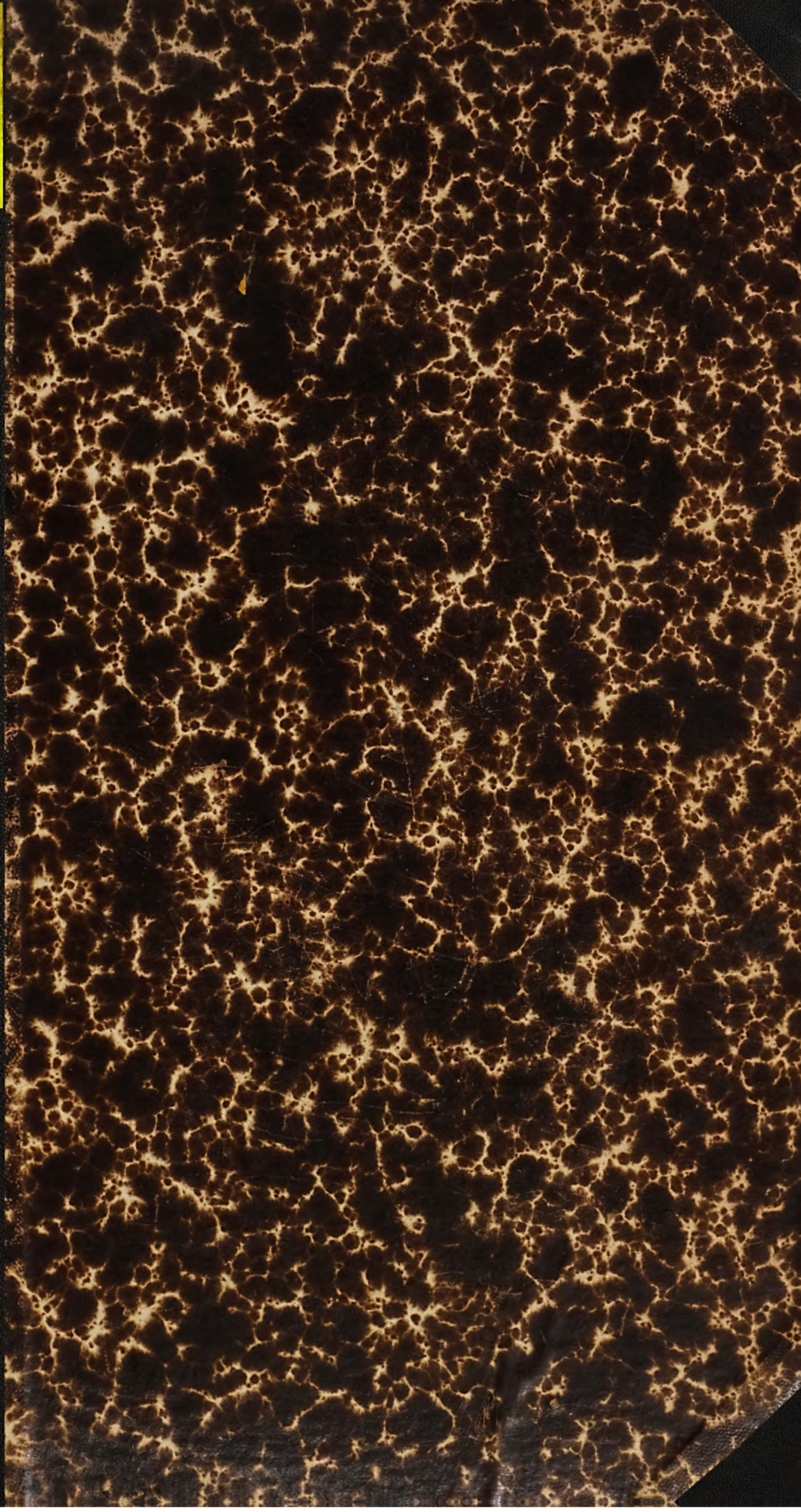


Path.

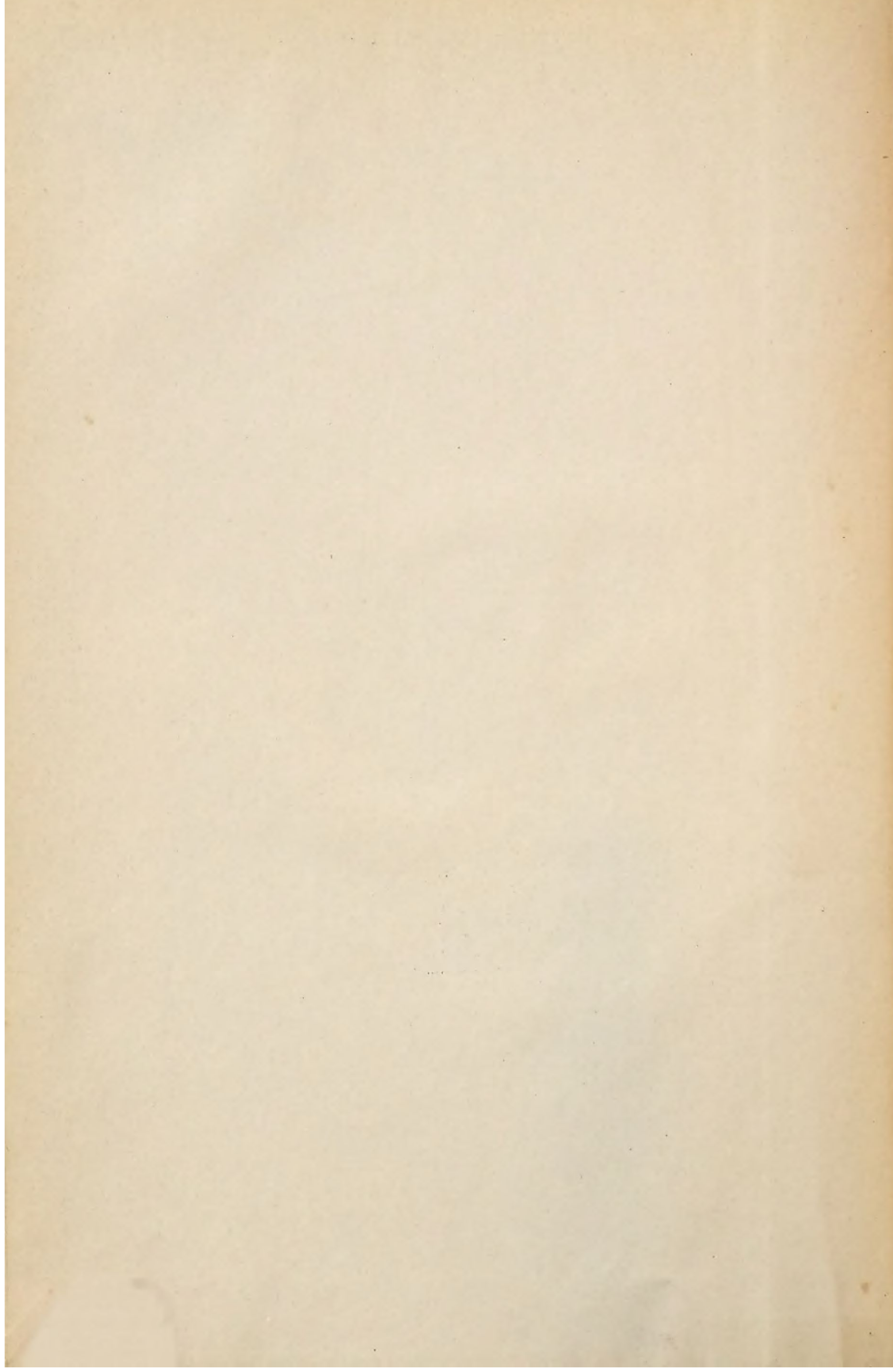
1222

7



Path. 1222^r

Straebe



Ueber die Wirkung
des
neuen Tuberkulins TR
auf
Gewebe und Tuberkelbacillen.

Experimentelle Untersuchungen

von

Dr. H. Stroebe,

Prosector am neuen städtischen Krankenhause zu Hannover.



Jena.

Verlag von Gustav Fischer.

1898.

114

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

CENTRALBLATT

für

Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten.

Erste Abteilung:

Medizinisch-hygienische Bakteriologie
und tierische Parasitenkunde.

In Verbindung mit

Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Loeffler und **Professor Dr. R. Pfeiffer**
in Greifswald in Berlin

herausgegeben von

Dr. O. Uhlworm in Cassel.

Das „Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten“ welches seit dem Jahre 1887 erscheint, und an welchem die hervorragendsten Forscher des In- und Auslandes ihre Mitwirkung bethätigt haben, will den augenblicklichen Stand der theoretischen und praktischen Forschungen auf dem Gesamtgebiete der Bakteriologie und Parasitenkunde, sowie der damit in Beziehung stehenden Wissensfächer wiedergeben, sowohl durch Originalaufsätze und durch ein wöchentliches systematisches Verzeichnis der neuesten einschlagenden Litteratur, als auch durch Referate, welche in gedrängter Kürze regelmässig jede Woche eine Uebersicht über die neuesten einschlagenden Publikationen aller Länder zu geben bestimmt sind. Die hohe Bedeutung der oben genannten Fächer für die Wissenschaft und Praxis des Mediziners, Zoologen, Botanikers ist heute allgemein anerkannt.

Weit über die engen Räume des Laboratoriums hinaus, in denen sie entstanden und herangewachsen ist, hat die bakteriologische Forschung einen stetig sich erweiternden Wirkungskreis gewonnen, die höchsten Probleme der Medizin, die Verhütung und Heilung der Krankheiten, sind von ihr erfolgreich in Angriff genommen worden. Diese stehen jetzt im Vordergrund des Interesses. *Dementsprechend soll vom Jahre 1896 an neben der Morphologie und Biologie der Bakterien und Parasiten mehr als bisher auch die Epidemiologie und Pathologie der Infektionskrankheiten in dem Centralblatt Berücksichtigung finden.*

Fortsetzung auf der 3. Umschlagseite

Ueber die Wirkung
des
neuen Tuberkulins TR
auf
Gewebe und Tuberkelbacillen.

Experimentelle Untersuchungen

von

Dr. H. Stroebe,

Prosector am neuen städtischen Krankenhause zu Hannover.

Jena.

Verlag von Gustav Fischer.

1898.



Inhalt.

	Seite
Einleitung	1— 7
Experimentelles Untersuchungsmaterial, Versuchsanordnung	8— 16
Versuchsprotokolle mit Sectionsbefunden	16— 35
I. Versuche an Meerschweinchen	35—104
1) Heilversuche an tuberkulös inficierten Meerschweinchen	35— 93
Allgemeiner Verlauf der Meerschweinchentuberkulose bei TR-Behandlung	36— 50
Wirkungen des TR auf die Tuberkelbacillen im Tierkörper	37— 42
Histologie der TR-Tuberkulose in den einzelnen Organen	50— 84
TR-Wirkung bei gesunden Meerschweinchen	85— 87
Ergebnisse der Heilversuche bei Meerschweinchen	87— 93
2) Immunisierungsversuche bei Meerschweinchen	93— 97
Vergleich der Resultate der Heil- und Immunisierungsversuche an Meerschweinchen mit den bisher veröffentlichten Experimenten	97—104
II. Versuche an Kaninchen	104—114
1) Heilversuche	104—109
2) Immunisierungsversuche	109—114

Index

1-10	1-10
11-20	11-20
21-30	21-30
31-40	31-40
41-50	41-50
51-60	51-60
61-70	61-70
71-80	71-80
81-90	81-90
91-100	91-100
101-110	101-110
111-120	111-120
121-130	121-130
131-140	131-140
141-150	141-150
151-160	151-160
161-170	161-170
171-180	171-180
181-190	181-190
191-200	191-200
201-210	201-210
211-220	211-220
221-230	221-230
231-240	231-240
241-250	241-250
251-260	251-260
261-270	261-270
271-280	271-280
281-290	281-290
291-300	291-300
301-310	301-310
311-320	311-320
321-330	321-330
331-340	331-340
341-350	341-350
351-360	351-360
361-370	361-370
371-380	371-380
381-390	381-390
391-400	391-400
401-410	401-410
411-420	411-420
421-430	421-430
431-440	431-440
441-450	441-450
451-460	451-460
461-470	461-470
471-480	471-480
481-490	481-490
491-500	491-500
501-510	501-510
511-520	511-520
521-530	521-530
531-540	531-540
541-550	541-550
551-560	551-560
561-570	561-570
571-580	571-580
581-590	581-590
591-600	591-600
601-610	601-610
611-620	611-620
621-630	621-630
631-640	631-640
641-650	641-650
651-660	651-660
661-670	661-670
671-680	671-680
681-690	681-690
691-700	691-700
701-710	701-710
711-720	711-720
721-730	721-730
731-740	731-740
741-750	741-750
751-760	751-760
761-770	761-770
771-780	771-780
781-790	781-790
791-800	791-800
801-810	801-810
811-820	811-820
821-830	821-830
831-840	831-840
841-850	841-850
851-860	851-860
861-870	861-870
871-880	871-880
881-890	881-890
891-900	891-900
901-910	901-910
911-920	911-920
921-930	921-930
931-940	931-940
941-950	941-950
951-960	951-960
961-970	961-970
971-980	971-980
981-990	981-990
991-1000	991-1000

Nachdem die Autorität ROBERT KOCH's 1890 in dem alten Tuberkulin der ärztlichen Welt ein Mittel in die Hand gegeben hatte, welches ein Heilmittel gegen die menschliche Tuberkulose zu sein versprach, haben sich zahlreiche Forscher neben der rein klinischen Erprobung dieses Mittels auch bemüht, durch mikroskopische und bacteriologische Untersuchungen seine Wirkungsweise in ihren Einzelheiten klarzustellen und die diesbezüglichen Angaben und Andeutungen KOCH's auch auf diesem Wege nachzuprüfen und zu vervollständigen. Es war nur allzu begreiflich, wenn man bei einem Mittel, welches entsprechend der Häufigkeit der Tuberkulose zu so enorm häufiger Anwendung bestimmt war und dabei so heftige locale und allgemeine Reactionerscheinungen bei dem tuberkulösen Individuum auslöste, das dringendste Verlangen empfand, sowohl seine Wirkung auf die Körperzellen als auch auf den in Wechselwirkung mit den Zellen befindlichen Erreger der Tuberkulose nach jeder Richtung klar zu stellen, — mindestens ebenso genau, wie wir das von jedem anderen eingreifenden Heilmittel unseres Arzeneischatzes verlangen.

Einerseits ist somit das Bemühen der zahlreichen Forscher, welche theils an menschlichem, der Leiche oder dem operativen Eingreifen entstammenden Tuberkulosematerial, theils mittelst des Tierexperimentes die Wirkung des KOCH'schen Mittels in ihre Componenten zu zerlegen und die etwa vorhandenen heilwirkenden Factoren durch mikroskopische und bacteriologische Untersuchungen zu erkennen versuchten, als ein notwendiger Dienst zu bezeichnen, welchen die Wissenschaft der Praxis zu leisten verpflichtet war, als bei der Freigabe des Mittels aus den Räumen des Laboratoriums zur Anwendung in der Praxis gerade diese Seite der experimentellen Grundlage, mag sie nun auf Erfahrungen am behandelten Menschen oder auf Tierversuchen aufgebaut sein, doch nur in einzelnen Zügen und Andeutungen vom Entdecker bekannt gegeben worden war.

Andererseits hatte aber die Wissenschaft ohne Rücksicht auf praktische Fragen das lebhafteste Interesse daran, die eigenartige Wirkung des alten Tuberkulins zu erforschen, eines Mittels, welches in bisher unbekannter Art seinen besonderen Einfluss electiv auf das specifisch tuber-

kulöse Gewebe ausübte, dabei freilich wohl auch andere Gewebe, wenn auch in anderer Weise, afficierte.

Auf die Ergebnisse dieser Untersuchungen näher einzugehen, kann nicht meine Absicht sein; ich verweise in dieser Beziehung auf das Sammelreferat v. KAHLDEN's¹⁾, auf die Bearbeitung der Tuberkulinliteratur und die Versuche von BAUMGARTEN²⁾, sowie auf die Arbeiten von PFUHL³⁾, KITASATO⁴⁾, DOENITZ⁵⁾, BAAS⁶⁾, CZAPLEWSKI und ROLOFF⁷⁾, PETRUSCHKY⁸⁾, ZIEGLER⁹⁾, BUCHNER¹⁰⁾, GEISLER¹¹⁾, YAMAGIVA¹²⁾, LIEBMANN¹³⁾, BABES u. PROCA¹⁴⁾, SPENGLER¹⁵⁾, welchen sich noch eine grosse Anzahl von Detailforschungen auf diesem Gebiete anreihen können.

¹⁾ v. KAHLDEN, Centralblatt für allgem. Path. und path. Anat. Bd. II, 1891.

²⁾ BAUMGARTEN, Jahresbericht über die Fortschr. in der Lehre von den pathog. Mikroorganismen. Separatabdr. „Der Tuberkelbac. u. die Tuberkulinliteratur des Jahres 1891“, Braunschw., Harald Bruhn 1893. Ferner: Einwirkung des Koch'schen Mittels auf die Impftuberkulose der Kaninchen. Festschrift f. Virchow. Bd. III, 1891.

³⁾ PFUHL, Beitrag zur Behandlung tuberkulöser Meerschweinchen mit Tuberkulinum Kochii. Zeitschr. f. Hyg. und Infect. Bd. XI, S. 241.

⁴⁾ KITASATO, Ueber Tuberkulinbehandlung tuberkulöser Meerschweinchen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infect. Bd. XII, S. 321.

⁵⁾ DOENITZ, Ueber die Wirkung des Tuberkulins auf die experimentelle Augentuberkulose des Kaninchens. Deutsche med. Wochenschr. 1891. S. 1281.

⁶⁾ BAAS, Experimentell-anatomische Untersuchungen über den Einfluss des Tuberculocidins u. Tuberkulins auf die Impftuberkulose des Kaninchenauges. Habilitationsschrift, Freiburg. Leipzig 1893.

⁷⁾ CZAPLEWSKI u. ROLOFF, Ueber den Heilwert des Tuberkulins nach Experimenten an tuberkulös inficierten Kaninchen und Meerschweinchen. Arbeiten aus dem patholog. Institut zu Tübingen. Bd. II, Heft 1.

⁸⁾ PETRUSCHKY, Deutsche med. Wochenschr. 1897, Nr. 39.

⁹⁾ ZIEGLER, Centralblatt für allgem. Pathologie u. path. Anat. Bd. II, 1891, S. 369.

¹⁰⁾ BUCHNER, Die neuen Gesichtspunkte in der Immunitätsfrage. Fortschr. d. Medic. 1892.

¹¹⁾ GEISLER, Wirkung des Koch'schen Tuberkulins auf gesunde Tiere (Kaninchen). Virch. Arch. Bd. 125.

¹²⁾ YAMAGIVA, Wirkung des Tuberkulins auf die Impftuberkulose des Meerschweinchen und Kaninchens. Virch. Arch. Bd. 129.

¹³⁾ LIEBMANN, Studien über das Koch'sche Tuberkulin. Virch. Arch. Bd. 144, Supplem.

¹⁴⁾ BABES u. PROCA, Untersuchungen über die Wirkung der Tuberkelbacillen und über gegenwirkende Substanzen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infect. Bd. 23, S. 331.

¹⁵⁾ SPENGLER, Ueber die Behandlung tuberkulöser Meerschweinchen mit Originaltuberkulin. Zeitschr. f. Hyg. u. Infect. Bd. 26, 1897.

Als wesentliches Resultat dieser Untersuchungen hat sich ergeben, dass das alte Tuberkulin, entsprechend der localen Reaction, eine Entzündung in dem die eigentlichen Tuberkel umgebenden Granulationsgewebe erzeugt, welche manchmal auch ins Innere der Tuberkel selbst vordringen kann, und dass infolge dieser perituberkulären Entzündung die eigentlichen Tuberkel manchmal sequestriert, aufgelöst und unter günstigen Umständen resorbiert oder ausgestossen werden können. Dagegen hat sich die Anschauung KOCH's, dass das alte Tuberkulin direct eine Nekrose des tuberkulösen Gewebes mit nachfolgender reactiver Entzündung der Umgebung erzeuge, als nicht zutreffend erwiesen.

Bestätigt wurde dagegen KOCH's Angabe, dass das alte Tuberkulin wesentlich auf die Gewebe wirkt, dass dagegen die in denselben anwesenden Tuberkelbacillen nicht durch das Mittel getötet werden. Einige Untersucher (BAUMGARTEN, BAAS) glauben sogar unter der Tuberkulinbehandlung eine Vermehrung der Tuberkelbacillen im Gewebe (beim Vergleich mit nicht behandelten Controlltieren) beobachtet zu haben.

So waren in der Wirkung des alten Tuberkulins, wie ZIEGLER (l. c.) auseinandersetzt, Factoren enthalten, welche einer Heilung des tuberkulösen Processes günstig erschienen, aber auch solche, die eine weitere Ausbreitung desselben ermöglichten, und es blieb der Gesamteindruck, dass zwar in günstigen Fällen ein langsamerer Verlauf, nicht aber eine thatsächliche Ausheilung der experimentellen Tuberkulose durch das alte Tuberkulin zu erreichen sei.

KOCH meint nun neuerdings³⁾, die Anschauung, dass infolge der entzündlichen Localreaction durch das alte Tuberkulin die Tuberkelbacillen mobil gemacht und nach gesunden Theilen des Körpers verschleppt werden können, habe sich als irrig erwiesen, und man solle daher „doch endlich das thörichte Vorurteil vom mobil gemachten Tuberkelbacillus fallen lassen“. Indessen werden sich, wie ich glaube, eine nicht unbeträchtliche Anzahl von pathologischen Anatomen und von Klinikern, welche besonders während der Zeit des ausgedehnten Tuberkulingebrauchs, die an manchen Orten nicht arm an Sectionen injicierter Phthisiker war, ihre Erfahrungen am Sectionstisch und Mikroskop gesammelt haben, trotz dieses Protestes die Ansicht nicht nehmen lassen, dass das alte Tuberkulin durch Resorption der von der entzündlichen Reaction aufgelockerten oder erweichten bacillenhaltigen Gewebsteile auf dem Blutwege, vor allem aber durch den Lymphstrom, eine weitere Ausbreitung der Tuberkulose hervorzurufen geeignet war und auch thatsächlich in nicht wenigen Fällen hervorgerufen hat, wenn auch weniger unter dem

³⁾ R. KOCH, Ueber neue Tuberkulinpräparate. Deutsche med. Wochenschr. 1897, Nr. 14.

Bilde der allgemeinen Miliartuberkulose, als vielmehr unter dem der localen disseminierten Tuberkulose (in der Lunge mit starken entzündlichen Begleiterscheinungen).

Die Anwendung in der Praxis scheint ergeben zu haben, dass sich die in der Wirkung des alten Tuberkulins enthaltenen Heilfactoren nicht in befriedigender Weise zur Bekämpfung der menschlichen Tuberkulose nutzbar machen liessen.

Die Praktiker hatten mit wenigen Ausnahmen die Anwendung des alten Tuberkulins zu Heilzwecken verlassen und dasselbe nur noch sowohl in der menschlichen wie in der Veterinärmedizin als diagnostisches Hilfsmittel zur Erkennung occulter Tuberkulose durch die auf die Injection folgende febrile Allgemeinreaction beibehalten — als ROBERT KOCH 1897 mit neuen Tuberkulinpräparaten hervortrat, welche das Ergebnis jahrelanger mühevoller Verbesserungsbestrebungen darstellen, und über die er schreibt:

„Etwas besseres lässt sich in dieser Art nicht herstellen, und was überhaupt mit Tuberkelculturen zu erreichen ist, das muss mit diesen Präparaten zu erreichen sein.“

In seiner Wirkung ist das von den neuen Tuberkulinpräparaten wesentlich für uns in Betracht kommende mit TR bezeichnete nach KOCH principiell verschieden von dem alten Tuberkulin. Während die Heilwirkung des früheren Präparates in der entzündlichen Reaction gesucht wurde, welche dasselbe vorwiegend im perituberkulären Gewebe erzeugte ohne die Tuberkelbacillen selbst zu töten, und während seine Anwendung oft eine unliebsame Grenze an dem frühen Erlöschen der Reactionsfähigkeit des Organismus fand, wird dem TR die Fähigkeit zugeschrieben, in dem für Tuberkulose empfänglichen Organismus Immunität gegen die Tuberkelbacillen selbst zu erzeugen, ja sogar in dem schon tuberkulös inficierten Organismus unter günstigen Umständen die Tuberkelbacillen zum Absterben und so die Tuberkulose zur Ausheilung zu bringen. Und zwar wirkt das TR nicht durch die entzündliche Localreaction im tuberkulösen Gewebe, welche, wenn auch bei stärkeren Dosen nicht fehlend, doch im allgemeinen weit geringer als bei dem früheren Präparat ist, sondern seine immunisierende Wirkung tritt nach KOCH ein unabhängig von dieser Localreaction, welche vielmehr thunlichst vermieden werden soll.

KOCH berichtet, dass es ihm mit diesem Mittel bei geeigneter Anwendung gelungen ist, Meerschweinchen, die ja für Tuberkulose so ausserordentlich empfänglich sind, ganz gegen den Tuberkelbacillus zu immunisieren, so dass sie wiederholte Impfungen mit virulenten Bacillen ertrugen ohne inficiert zu werden. Bei diesen Tieren „verschwanden die Impfstellen spurlos, und die der Impfstelle benachbarten Inguinaldrüsen waren noch Monate nach der Impfung in einigen Fällen ganz un-

verändert, in anderen nur ein wenig vergrößert, aber ohne sichtbare tuberkulöse Veränderungen; Tuberkelbacillen konnten in ihnen nicht nachgewiesen werden.“

Bei anderen Meerschweinchen war die Immunisierung zur Zeit der ersten Impfung noch nicht vollendet; zwar war die Impfstelle verheilt, aber doch waren die Inguinaldrüsen verkäst, die anderen inneren Organe dagegen waren frei von Tuberkulose, während die Controlltiere weit fortgeschrittene allgemeine Tuberkulose der Lungen, Milz und Leber zeigten. Einen noch geringeren Grad von Immunisierung zeigten diejenigen Tiere, bei welchen nur die Lungen tuberkulös erkrankt waren, während Leber und Milz nur Spuren von Tuberkulose zeigten oder ganz frei waren.

„Bei Meerschweinchen, welche nach geschehener tuberkulöser Infection Injectionen mit TR erhalten hatten, wurden ausnahmslos mehr oder weniger weit vorgeschrittene regressive Veränderungen an den beim Beginn der Behandlung bereits tuberkulös gewesenen Organen gefunden. Namentlich zeigte sich das an Leber und Milz. In der Leber fehlten die nekrotischen gelblich gefärbten Herde, dafür sah man Furchen und Einsenkungen an der Oberfläche, welche dem Organ ein eigentümlich höckeriges Aussehen verliehen. Die Milz liess ebenfalls Schrumpfung erkennen, die in einigen Fällen soweit gegangen waren, dass von dem Organe nur noch ganz geringe Reste übrig geblieben waren, die erst nach sorgfältigem Suchen aufgefunden werden konnten.“ Ob die so veränderten Organe der Tiere auf ihren Gehalt an Tuberkelbacillen mikroskopisch und besonders, ob sie durch Uebertragungsversuche auf etwa noch vorhandene infectionsfähige Tuberkelbacillen geprüft wurden, giebt KOCH nicht an.

Die hochinteressanten Mitteilungen R. KOCH's über Immunisierung und Heilung tuberkulöser Meerschweinchen verkünden also eine elective eigenartige Einwirkung des TR auf die Tuberkelbacillen und die Krankheitsproducte der Tuberkulose. Sie mussten den experimentierenden Pathologen anregen, die von KOCH geschilderten anatomischen Befunde der experimentellen Tuberkulose bei Vor- oder Nachbehandlung mit TR nachzuprüfen, und zur genaueren Erforschung der feineren Vorgänge reizen, welche sich unter dem Einfluss des TR im Gewebe und an den dort wachsenden Tuberkelbacillen abspielen, — umsomehr als das Tierexperiment bei dem neuen Tuberkulin wohl vorläufig ganz vorwiegend diejenige Quelle sein wird, aus welcher wir eine auf histologischen und bakteriologischen Untersuchungen basierte genauere Kenntnis dieser Prozesse und ihrer eventuell heilwirkenden Bedeutung schöpfen können. Denn jener begeisterte Eifer, mit welchem die ärztliche Welt an die vielseitigste Erprobung des alten Tuberkulins heranging, wurde bald durch recht ernüchternde Erfahrungen abgekühlt, so dass nun das neue

Tuberkulin überall einer weit reservierteren Aufnahme begegnet und in viel geringerer Ausdehnung zur Anwendung gebracht wird. Nachdem man infolge der mit dem alten Tuberkulin gemachten Erfahrungen eine vorsichtiger Auswahl der zur Behandlung geeigneten Fälle zu treffen gelernt hat, werden (von Hauttuberkulosen abgesehen) doch ganz vorwiegend nur Fälle von incipienter Phthise der TR-Behandlung unterworfen; dieses Stadium wird nur ausnahmsweise Gegenstand anatomischer Untersuchung werden.

So sehr nun einerseits für das therapeutische Handeln die genaue und bis in die Einzelheiten dringende Kenntniss von der experimentellen Grundlage eines Heilmittels wünschenswert ist, so kann man doch andererseits die Wirkungen, welche sich beim Tierversuch ergeben, nicht ohne weiteres weder von einer Tierspecies auf die andere, noch auf den Menschen übertragen. Es gestatten somit die experimentellen Untersuchungen mit dem neuen Tuberkulin, über welche ich nachstehend berichten werde, kein unmittelbares Urteil über die Brauchbarkeit des Präparates beim Menschen, über welche in letzter Instanz nur die Erfahrung aus der ärztlichen Praxis entscheiden wird. Immerhin können wir aber die bei Tierexperimenten gewonnenen Erfahrungen für den Menschen verwerten, wenn wir die Unterschiede in Rechnung ziehen, welche sich in dem Verhalten von Tier und Mensch einmal gegenüber der zu beeinflussenden Krankheit und ihrem Erreger, in unserem Falle also dem Tuberkelbacillus, und zweitens bezüglich der Reaction auf das anzuwendende Mittel feststellen lassen.

Eine Anzahl von Veröffentlichungen über die Wirkung des TR — ich hebe besonders die in der „Deutschen medicin. Wochenschrift“ 1897 von Nr. 28—39 erschienene Reihe aus deutschen Kliniken und Krankenhäusern hervor — konnten und wollten natürlich bei der Kürze der seit der Publication des Mittels verstrichenen Zeit vorerst nur ein vorläufig orientierendes Urteil über die Brauchbarkeit des Präparates beim Menschen geben. Auch ausführlichere Mittheilungen über therapeutische Erfahrungen mit TR, wie sie z. B. neuerdings von BUSSENIUS und COSSMANN¹⁾ veröffentlicht sind, ermöglichen natürlich noch kein abschliessendes Urteil. Aus den bis jetzt erfolgten Publicationen geht hervor, dass auch das TR bei Tuberkulösen sowohl allgemeine (febrile etc.) wie auch locale Reaction machen kann, die indes im allgemeinen weit geringer ist, wie bei dem alten Tuberkulin, manchmal ganz ausbleiben, in manchen Fällen jedoch auch dieselbe Intensität wie bei dem früheren Präparat erreichen kann. Die locale entzündliche Reaction kam am deutlichsten bei Lupus zur Beobachtung, und gerade

¹⁾ BUSSENIUS u. COSSMANN, Das Tuberkulin TR etc. Berlin, Hirschwald, 1898.

bei dieser Erkrankung haben auch eine Anzahl der Berichterstatter übereinstimmend entschiedene Besserung, manche sogar Heilung durch Ueberhäutung der Geschwüre und durch Narbenbildung zu verzeichnen, — ob freilich dauernde Heilung, muss einstweilen dahingestellt bleiben; einzelne Fälle von Recidiven sind bereits bekannt geworden. Ueber die Erfolge bei Lungentuberkulose sind die Meinungen noch sehr geteilt; in einer Anzahl von geeignet ausgewählten incipienten reinen Lungentuberkulosen „ohne Mischinfection“ wurde eine mit Gewichtszunahme verbundene Besserung des lokalen und allgemeinen Zustandes gesehen, welche die betr. Beobachter nicht nur auf Rechnung der Anstaltsbehandlung, sondern zum Teil auf die des Neutuberkulins zu setzen geneigt sind. Da durch die TR-Injectionen bei richtiger Auswahl der Patienten im allgemeinen keine Verschlimmerungen vorkamen, wie sie vom alten Tuberkulin erinnerlich sind, so empfehlen die meisten Beobachter das Mittel weiterhin sorgfältig zu erproben.

Sehr unangenehm hatte sich vielfach die ungleiche Wirksamkeit des Mittels bemerkbar gemacht, dessen wirksame Agentien eben chemisch nicht genau definierbar und auch z. Z. nicht genau dosierbar sind, weil sie offenbar in dem Präparat TR in wechselnder Menge vorhanden sind. Tuberkulöse Individuen, welche schon hohe TR-Dosen vertrugen, zeigten plötzlich bei Injection der gleichen oder auch einer geringeren Dosis TR aus einer anderen Herstellungszeit ungemein heftige, zum Teil sogar beängstigende, allgemeine febrile und (bei Lupus) locale entzündliche Reaction. In dieser Beziehung hat besonders das am 11. Juni 1897 von der Höchster Fabrik ausgegebene Präparat wegen seiner äusserst intensiven Reactionswirkungen, die von einer ganzen Anzahl von Beobachtern übereinstimmend berichtet werden, eine gewisse Berühmtheit erlangt.

An den Injectionsstellen wurde häufig Schmerzhaftigkeit und vorübergehende, nicht abscedierende Infiltration, selten Eiterung und Abscessbildung wahrgenommen. Während eine Anzahl von Untersuchern das neue Tuberkulin bei bacteriologischer Untersuchung keimfrei fanden, haben andere über bacterielle Verunreinigung desselben zu klagen. Ausser nicht pathogenen Keimen (Schimmelpilzen u. a.) wurden auch verschiedene pathogene Bakterien, Eiterkokken, Pneumoniekokken gefunden, mehrmals wird sogar über den Befund von Tuberkelbacillen, zum Teil von noch infectionsfähigen, im TR berichtet (SCHRÖDER, BURGHART, HUBER¹⁾). Doch scheinen diese Bakterienbeimengungen, welche hauptsächlich in der ersten Zeit der TR-Bereitung beobachtet wurden, durch eine verbesserte Technik der Herstellung jetzt vermieden zu sein.

¹⁾ cf. Berliner klin. Wochenschr. 1898 Nr. 7 und bei BUSSENIUS und COSSMANN, l. c. (Literatur).

Meinen Untersuchungen über die Wirkung des TR bei tuberkulösen Tieren liegt folgendes experimentelle Material zu Grunde:

Am 24. IV. 97 wurden 5 erwachsenen Kaninchen je 0,5 ccm einer Aufschwemmung von Tuberkelbacillen-Reincultur (auf Blutserum) in sterilisierter Nährbouillon an der Innenfläche des rechten Oberschenkels subcutan injiziert. Die Injectionsflüssigkeit wurde hergestellt durch kurzes Zerreiben von etwa 8 stecknadelkopfgrossen, von der Serumoberfläche steril entnommenen weissgelben trockenen Bröckeln der Cultur in ca. 6 ccm Nährbouillon; die so erhaltene Aufschwemmung bildete eine trübe gelbliche Flüssigkeit mit kleinen weissgelben Partikeln und Flöckchen. Die benutzte Reincultur verdanke ich der Freundlichkeit des Herrn Prof. SCHOTTELIUS, Director des hygienischen Instituts in Freiburg i. B. Die schön angewachsene Cultur stammte aus den Lebertuberkeln eines Meerschweinchens, welches mit Caverneninhalte aus einer Phthisikerlunge inficiert worden war, und zwar war sie die dritte Uebertragung von der direct aus der Meerschweinchenleber gezüchteten Reincultur. Somit konnte man für diese Cultur einen beträchtlichen Virulenzgrad annehmen, da sie erst wenige Culturgenerationen von den im Körper des Meerschweinchens und Menschen vegetierenden Bacillen entfernt war. Lange Zeit fortgesetzte Weiterzüchtung der Tuberkelbacillen auf künstlichem Nährboden schwächt ihre Virulenz stark ab (Koch). Ein mit unserer Cultur subcutan am Oberschenkel infiziertes Controllmeerschweinchen starb 13 Wochen nach der Impfung an hochgradigster Allgemeintuberkulose.

Ferner wurde am 26. IV. 97 5 Meerschweinchen in eine mit sterilen Instrumenten gemachte Hauttasche an der Innenfläche des rechten Oberschenkels je ein stecknadelkopfgrosses möglichst gleichgrosses weissgelbliches, von der Serumoberfläche abgelöstes Partikelchen von derselben Tuberkelbacillen-Reincultur mittels einer Platinöse subcutan eingeschoben und dort zerrieben.

Sodann wurden am 12. V. 97 3 weitere Meerschweinchen in der gleichen Weise, wie die letztgenannten, mit Tuberkelbacillen an der Innenfläche des rechten Oberschenkels subcutan inficiert. Die dabei verwandte Blutserum-Reincultur war die nächste Weiterzüchtung von der bei den vorigen Tieren benutzten und etwa 3 Wochen alt.

Es wurde ausschliesslich die subcutane Impfung am Oberschenkel gewählt, weil, wie nach den Angaben von Koch einleuchtend ist, die intraperitoneale Impfung sich zu solchen Heilversuchen nicht eignet; die Störungen im Darmtractus infolge der peritonitischen Verwachsungen beeinträchtigen die Ernährung der Tiere zu sehr.

Meine Untersuchungen erstrecken sich ausschliesslich auf die Wirkung

des KOCH'schen Präparates TR, welches ich nach den Vorschriften seines Entdeckers, ohne Combinationen mit irgend einem anderen Mittel, wie solche ja mehrfach versucht wurden, zur Anwendung brachte. Auch habe ich abgesehen von den zahlreichen anderweitigen Heil- und Immunisierungsversuchen gegen die Tuberkulose, wie sie von verschiedenen Seiten theils mit abgeschwächten Tuberkelbacillenculturen oder mit verschiedenen aus Reinculturen gewonnenen Producten, theils auch, besonders von französischen Forschern, durch Schutzimpfung mit Vogeltuberkulose, theils auf dem Wege der Serumtherapie und schliesslich mit verschiedenartigen Substanzen (z. B. Zimmtsäure) gemacht worden sind.

Von den tuberkulös gemachten Tieren wurden zur Behandlung mit TR zwei Versuchsreihen gebildet; die erste Versuchsreihe bestand aus 4 Meerschweinchen (inficiert am 26. IV. 97) und 2 Kaninchen (inficiert am 24. IV. 97); die zweite Versuchsreihe aus 2 Meerschweinchen (inficiert am 12. V. 97) und 2 Kaninchen (inficiert am 24. IV. 97).

Von den am 26. IV. 97 inficierten 5 Meerschweinchen wurde eines (gestorben am 25. VII. 97, also nach 13 Wochen, mit ausgedehnter Tuberkulose der Lymphdrüsen, Leber, Milz, Lungen, vereinzelt Nierentuberkeln) als Controlltier (B) von der TR-Behandlung ausgeschlossen; ebenso ein Meerschweinchen von den am 12. V. 97 inficierten (gestorben am 25. V. 97, also nach zwei Wochen, mit beginnender Tuberkulose in den Leisten- und Retroperitonealdrüsen und in der Milz [Controlltier A]; verendet an anderweitiger Erkrankung).

Von den 5 am 24. IV. inficierten Kaninchen wurde ebenfalls eines als Controlltier von der Behandlung ausgeschlossen; leider ist das Tier später verloren gegangen, ohne dass Section gemacht werden konnte.

Ueber die Durchführung der TR-Behandlung in den beiden Versuchsreihen, sowie über das Schicksal der Versuchstiere geben die zwei nachstehenden Tabellen Auskunft. In der dritten Rubrik ist jeweils die verabreichte Menge des reinen, unverdünnten TR in Cubikcentimetern aufgeführt, welche an dem betr. Datum jedem einzelnen der angeführten Tiere in Form einer geeigneten Injectionslösung subcutan am Bauche injiziert wurde. Da 1 ccm reines TR 10 mg fester Substanz enthält, so ist die Menge der injizierten Trockensubstanz jeweils leicht zu berechnen. Die vielfach üblichen Angaben der Dosen in „mg TR“ oder einfach in „mg“, welche sich auf die Trockensubstanz beziehen sollen, können Anlass zu Verwechslungen geben.

I. Versuchsreihe.

4 Meerschweinchen, am 26. IV. 97 mit Tuberkelbacillen-Reincultur am Oberschenkel subcutan infiziert, und 2 Kaninchen, am 24. IV. 97 mit Tuberkelbacillen-Reinkultur auf die gleiche Weise infiziert.

Datum der Einspritzung	Behandelte Tiere	Menge des eingespr. Tuberkulins pro Tier in ccm	Tod der Tiere und Gesamtmenge des eingespritzten TR pro Tier. Besondere Bemerkungen
5. V. 97	4 Meerschweinchen	0,001	
7. V. 97	4 Meerschweinchen	0,002	
9. V. 97	4 Meerschweinchen	0,004	
11. V. 97	4 Meerschweinchen	0,0075	
13. V. 97	4 Meerschweinchen	0,01	
15. V. 97	4 Meerschweinchen	0,0125	
„	2 Kaninchen	0,003	
17. V. 97	4 Meerschweinchen	0,025	
„	2 Kaninchen	0,005	
19. V. 97	4 Meerschweinchen	0,05	
„	2 Kaninchen	0,01	
24. V. 97	4 Meerschweinchen	0,075	
„	2 Kaninchen	0,02	
26. V. 97	3 Meerschweinchen	0,1	25. V. 97. Meerschwein- chen I getötet; erhielt im ganzen 0,187 ccm TR.
„	2 Kaninchen	0,04	
29. V. 97	3 Meerschweinchen	0,1	
„	2 Kaninchen	0,05	
16. VI. 97	3 Meerschweinchen)	0,1	
„	2 Kaninchen)		
27. VI. 97	3 Meerschweinchen)	0,1	
„	2 Kaninchen)		
3. VII. 97	3 Meerschweinchen)	0,1	
„	2 Kaninchen)		
7. VII. 97	3 Meerschweinchen)	0,1	9. VII. 97. Meerschwein- chen II getötet; erhielt im ganzen 0,787 ccm TR.
„	2 Kaninchen)		
11. VII. 97	1 Meerschweinchen)	0,12	11. VII. 97. Meerschwein- chen III gestorben; erhielt im ganzen 0,907 ccm TR.
„	2 Kaninchen)		
14. VII. 97	1 Meerschweinchen)	0,16	
„	2 Kaninchen)		

Datum der Einspritzung	Behandelte Tiere	Menge des eingespr. Tuberkulins pro Tier in ccm	Tod der Tiere und Gesamtmenge des eingespritzten TR pro Tier Besondere Bemerkungen
17. VII. 97	1 Meerschweinchen	0,2	28. VII. 97. Kaninchen I ge- tötet; erhielt im ganzen 1,608 ccm TR.
„	2 Kaninchen		
20. VII. 97	1 Meerschweinchen	0,2	
„	2 Kaninchen		
22. VII. 97	1 Meerschweinchen	0,2	
„	2 Kaninchen		
24. VII. 97	1 Meerschweinchen	0,2	
„	2 Kaninchen		
28. VII. 97	1 Meerschweinchen	0,32	
„	1 Kaninchen		
30. VII. 97	1 Meerschweinchen	0,32	
„	1 Kaninchen		
2. VIII. 97	1 Meerschweinchen	0,3	
„	1 Kaninchen		
4. VIII. 97	1 Meerschweinchen	0,39	5. VII. 97. Meerschwein- chen V gestorben; erhielt im ganzen 3,617 ccm TR. Am Leben bleibt zunächst noch ein Kaninchen, welches im ganzen 3,358 ccm TR erhielt und später zu Rein- fectionsversuchen mit Tu- berkelbacillen verwandt wird.
„	1 Kaninchen	0,42	

II. Versuchsreihe.

2 Meerschweinchen am 12. V. 97 und 2 Kaninchen am 24. IV. 97 mit Tuberkelbacillen-Reincultur am Oberschenkel sub-
cutan infiziert.

Datum der Einspritzung	Behandelte Tiere	Menge des eingespr. Tuberkulins pro Tier in ccm	Tod der Tiere und Gesamtmenge des eingespritzten TR pro Tier Besondere Bemerkungen
26. V. 97.	2 Meerschweinchen	0,01	
„	2 Kaninchen		
28. V. 97	2 Meerschweinchen	0,03	
„	2 Kaninchen	0,035	
31. V. 97	2 Meerschweinchen	0,04	
„	2 Kaninchen		
4. VI. 97	2 Meerschweinchen	0,05	
„	2 Kaninchen		

Datum der Einspritzung	Behandelte Tiere	Menge des eingespr. Tuberkulins pro Tier in ccm	Tod der Tiere und Gesamtmenge des eingespritzten TR pro Tier Besondere Bemerkungen
16. VI. 97	2 Meerschweinchen	0,05	
„	2 Kaninchen		
28. VI. 97	2 Meerschweinchen	0,06	
„	2 Kaninchen		
3. VII. 97	2 Meerschweinchen	0,07	
„	2 Kaninchen		
7. VII. 97	2 Meerschweinchen	0,08	
„	2 Kaninchen		
11. VII. 97	2 Meerschweinchen	0,1	
„	2 Kaninchen		
14. VII. 97	2 Meerschweinchen	0,15	
„	2 Kaninchen		
17. VII. 97	2 Meerschweinchen	0,2	
„	2 Kaninchen		
20. VII. 97	2 Meerschweinchen	0,2	
„	2 Kaninchen		
22. VII. 97	2 Meerschweinchen	0,2	
„	2 Kaninchen		
24. VII. 97	2 Meerschweinchen	0,2	
„	2 Kaninchen	0,25	
28. VII. 97	2 Meerschweinchen	0,32	
„	2 Kaninchen		
30. VII. 97	1 Meerschweinchen	0,4	31. VII. 97. Meerschwein- chen IV, welches am 30. VII. 0,4 ccm TR erhalten hatte, gestorben; erhielt im ganzen 2,16 ccm TR.
„	1 Meerschweinchen	0,32	
„	2 Kaninchen	0,32	
2. VIII. 97	1 Meerschweinchen	0,3	17. X. 97. Kaninchen II getötet; erhielt im ganzen 2,915 ccm TR. 16. X. 97 finden sich in den Leistendrüsen des einzigen noch übrigen Meerschwein- chens (VI) noch virulente Tuberkelbacillen, darauf er- neute TR-Behandlung.
„	2 Kaninchen	0,48	
4. VIII. 97	1 Meerschweinchen	0,36	
„	2 Kaninchen	0,3	
5. XI. 97	1 Meerschweinchen	0,125	
6. XI. 97	1 Meerschweinchen	0,16	

Datum der Einspritzung	Behandelte Tiere	Menge des eingespr. Tuberkulins pro Tier in ccm	Tod der Tiere und Gesamtmenge des eingespritzten TR pro Tier Besondere Bemerkungen
10. XI. 97	1 Meerschweinchen	0,25	
15. XI. 97	1 Meerschweinchen	0,25	
19. XI. 97	1 Meerschweinchen	0,25	
23. XI. 97	1 Meerschweinchen	0,25	
27. XI. 97	1 Meerschweinchen	0,25	
2. XII. 97	1 Meerschweinchen	0,25	6. XII. 97. Meerschweinchen VI gestorben; erhielt in der ersten Behandlungsperiode 2,74 ccm, in der zweiten 1,785 ccm, also im ganzen 4,525 ccm TR. Am Leben bleibt 1 Kaninchen, welches im ganzen 2,915 ccm TR erhalten hatte und später zu Reinfektionsversuchen mit Tuberkelbacillen verwandt wird.

Als Verdünnungsflüssigkeit für die Bereitung der Injectionslösung wurde nach KOCH's Vorschrift sterilisierte 0,6%ige Kochsalzlösung benutzt, anfänglich mit dem zur besseren Conservierung empfohlenen Zusatz von 20% Glycerin. Später wurde das Glycerin weggelassen, da manchmal an der Injectionsstelle auftretende Reizzustände mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zum Teil auf den Glycerinzusatz zu beziehen waren; wenigstens habe ich nach Weglassung des Glycerins keine Infiltrationen mehr an der Injectionsstelle auftreten sehen, welche vorher manchmal beobachtet wurden. Ausserdem schien, nach dem Benehmen der Tiere während und nach der Injection zu schliessen, der Glycerinzusatz Schmerzhaftigkeit der Injection zu bereiten. Der Glycerinzusatz konnte um so eher unterbleiben, als beim Fortschreiten zu stärkeren Dosen fast nur noch ganz frische am gleichen Tage bereitete TR-Lösungen zur Verwendung kamen und jeweils so berechnet wurden, dass sie an dem betr. Tage ganz aufgebraucht wurden. Wurde einmal eine höchstens ganz wenige Tage alte Lösung benutzt (was nur bei Lösungen mit Glycerinzusatz vorkam), so war dieselbe während dieser Zeit im Eiskasten aufbewahrt worden.

Bei zwei Röhrchen zu je 1 ccm TR fand sich bei der Eröffnung in der Flüssigkeit dicht unter dem Kork ein schon mit blossen Auge erkennbares und mikroskopisch verificiertes ziemlich grosses Schimmelpilz-

mycel; beide Röhrchen stammten aus der Zeit, in der die Gläschen noch mit Korkstopfen verschlossen von der Höchster Fabrik geliefert wurden. Bei 2 mit Glasstopfen verschlossenen Röhrchen aus späterer Zeit ergaben Culturversuche auf Gelatine und Glycerinagar keimfreie Beschaffenheit des Inhaltes bei der Eröffnung.

Der durch zweckmässigeren Verschluss der Originalröhrchen besser gesicherten Keimfreiheit des TR mag es neben dem Weglassen des Glycerinzusatzes zuzuschreiben sein, dass in dem späteren Verlauf der Versuche irgendwie nennenswerte Infiltrationen auch bei hohen Dosen nicht mehr vorkamen, während in der Anfangszeit besonders im Gefolge der Injectionen dreier Spritztage gut markstückgrosse Infiltrationen des subcutanen Gewebes am Bauch eintraten, deren geschrumpfte, übrigens von Tuberkelbacillen freie Residuen sich noch bei der Section einzelner Tiere fanden (s. die Sectionsbefunde).

Meine Versuche mit TR habe ich möglichst den Vorschriften KOCH's anzupassen gesucht, welche allerdings in manchen Punkten wenig auf Einzelheiten eingehen.

Begonnen wurde mit den Einspritzungen bei den Meerschweinchen recht früh nach der Infection mit Tuberkelbacillen, bei Versuchsreihe I am 10., bei Reihe II am 14. Tage. Nach KOCH's Angabe ist dieses frühe Einsetzen der Behandlung bei der so rasch verlaufenden Meerschweinchentuberkulose nötig, wenn Heilung erzielt werden soll. Bei den weniger stark für Tuberkulose empfänglichen Kaninchen begann die Behandlung in Reihe I am 21., in Reihe II am 32. Tage nach der Infection. Ich habe bei meinen Tieren gleich mit etwas höheren Dosen begonnen als die von KOCH als Anfangsgabe für den Menschen angegebene beträgt ($\frac{1}{500}$ mg Trockensubstanz = 0,0002 ccm TR). Will man bei der so rasch, nach Infection mit stark virulentem Material in 2—3 Monaten verlaufenden Meerschweinchentuberkulose überhaupt zeitig zu den höhern Dosen gelangen, welche nach KOCH für die Entfaltung einer Heilwirkung die wichtigsten sind, so hat man keine Zeit, sehr lange bei den geringen Dosen zu verweilen.

Am Schluss der Behandlung habe ich bei einzelnen Meerschweinchen die Gabe von 0,2—0,3 ccm TR (= 2—3 mg Trockensubstanz), welche von KOCH als diejenige bezeichnet wird, die von diesen Tieren noch gut resorbiert werden kann, noch beträchtlich überschritten (bis zu 0,36, 0,39, 0,4 ccm TR), ohne dabei Infiltrate an den Injectionsstellen zu erhalten.

Genauere Angaben über die Art, wie die Dosen gesteigert werden sollen, hat KOCH nicht gemacht; er bemerkt nur für die Behandlung beim Menschen, dass die Einspritzungen etwa jeden zweiten Tag gemacht werden sollen, unter so langsamer Steigerung der Dosis, dass höhere Temperatursteigerungen als um einen halben Grad möglichst ver-

mieden werden.¹⁾ Ich bin mit der Steigerung der Dosen nicht all zu rasch vorgegangen, insbesondere wurde von dem schablonenhaften Ansteigen mittelst jeweiliger Verdoppelung der früheren Dosis, welches z. B. BUSSENIUS anwandte, abgesehen und bei der früheren Dosis stehen geblieben, oder nur eine geringe Steigerung vorgenommen, wenn die Tiere Infiltrate an Injectionsstelle zeigten, wenn sie abmagerten oder wenn sie einen matten, auffallend ruhigen Eindruck machten. Wenn mir daher im allgemeinen ein etwas langsames Ansteigen zweckdienlich erschien, so war doch im ganzen die TR-Behandlung der Tiere, wenn man die KOCH'schen Vorschriften in Betracht zieht, wie aus den vorstehenden Tabellen hervorgeht, eine langdauernde ausgiebige und nachdrückliche, und es wurden besonders die höheren Dosen bei einer Anzahl von Tieren recht häufig verabreicht.

Obwohl dem neuen städtischen Krankenhause in Hannover von der Höchster Fabrik in dankenswerter Weise ein Quantum von 10 ccm TR gratis zur Verfügung gestellt wurde, so bleiben natürlich derartige Versuche bei dem hohen Preise des Mittels doch immer noch verhältnismässig recht kostspielig, und sie sind ausserdem, zumal wenn man allein ohne sachkundige Assistenz eine solche Versuchsreihe mit ihren ausgedehnten histologischen und bacteriologischen Prüfungen durchführt, recht umständlich und zeitraubend. Erschwerend war noch, dass während der Zeit meiner Versuche manchmal auch unter den noch zu keinerlei Versuchen benützten Meerschweinchen meines Bestandes eine grosse Sterblichkeit herrschte. Tiere, welche Tags zuvor noch keinerlei Zeichen von Krankheit erkennen liessen, wurden morgens tot oder sterbend im Käfig gefunden. Die Section zeigte dann bei trockenem subcutanem Gewebe und trockener Muskulatur nur eine beträchtliche Hyperämie der inneren Organe (besonders der abdominalen), sehr starke Füllung des Darms und äusserlich Zeichen von Durchfall (Beschmutzung mit flüssigem Kot), sodass an eine Darmerkrankung vielleicht infolge ungeeigneten Futters zu denken war. In anderen Fällen waren auch hämorrhagische oder grössere pneumonische Herde in den Lungen. So hatte man gelegentlich das Missgeschick zu verzeichnen, dass ein oder zwei Tage, nachdem ein Tier zur bestimmten Zeit absichtlich getötet worden war, ein anderes gleichbehandeltes derselben Versuchsreihe, welches man lieber noch länger am Leben gesehen hätte, spontan verstarb. (Meerschweinchen II und III.)

Spontane Tuberkulose habe ich bei den in meinen Ställen verwendeten Meerschweinchen, die sämtliche, auch wenn sie noch nicht zu Versuchen verwendet waren, seciert wurden, nie beobachtet. Ich be-

¹⁾ Nachträglich ist von MARX (Berliner klin. Wochenschr. 1898, Nr. 12, S. 272) der im Institut für Infektionskrankheiten bei Behandlung des Menschen geübte *modus procedendi* bekannt gegeben worden.

merke dies ausdrücklich, weil dieser Umstand von Bedeutung ist für die Beurteilung der später zu erwähnenden Impfversuche, welche mit Organ-
teilen der mit TR behandelten Meerschweinchen bei gesunden Meer-
schweinchen angestellt wurden. Da durch geeignete Separierung dieser
Impftiere eine anderweitige zufällige tuberkulöse Infection soweit als
immer möglich vermieden wurde, so kommt für sie nur das eingeführte
Impfmateriale als Infectionsquelle in Betracht.

Aus dem Verlauf der Tuberkulose unter der TR-Be-
handlung mögen hier zunächst die Vorgänge an der Impfstelle
Erwähnung finden; sie gestatten ja in mancher Beziehung eine directe
Beobachtung der TR-Wirkung von aussen am lebenden Tier.

Nachdem sich bei den Meerschweinchen an der Innenfläche
des Oberschenkels bis zum 8. oder 10. Tage nach der Infection eine
linsen- bis erbsengrosse subcutane Anschwellung entwickelt hat, bildet
sich frühzeitig auf der Kuppe der Schwellung an der Impfstelle in der dritten
Woche nach der Infection, während also die TR-Behandlung schon ein-
gesetzt hatte, unter der kleinen gelblichbraunen Borke eine Ulceration
von 1—2 mm Durchmesser aus, welche noch während der ersten Ein-
spritzungen nach Abfallen der Borke einen graugelben Grund zeigt.
Um diese Zeit sind die Leistendrüsen auf der Seite der Impfung schon
bis erbsengross oder stärker geschwollen. Aus dem Ulcus treten nun
bald käsige eitrige Massen aus, wobei sich dasselbe kraterförmig vertieft
und darauf während des Ansteigens der TR-Dosen in den ersten Wochen
der Behandlung auch verbreitert. Aus dem Grund des jetzt 0,5—1,0 cm
im Durchmesser haltenden Geschwürs schwindet der käsige Belag und
macht einer grauroten, anfänglich noch feuchten Geschwürsfläche Platz;
die Geschwürsränder bleiben zunächst noch stark infiltriert, gewulstet.
In der 3. Woche nach Beginn der Behandlung, als die TR-Dosen 0,05 cm
erreicht hatten, scheinen die Ulcerationen etwas Neigung zur Heilung
zu zeigen: der Geschwürsgrund wird trocken und bedeckt sich mit
einer braunen Borke, die Geschwürsränder werden flacher. In einem
Käsebröckel, welcher um diese Zeit noch aus einem der Ulcera mit der
Platinöse herausgenommen werden konnte, fanden sich mikroskopisch
keine Tuberkelbacillen.

Von Interesse ist, dass bei dem gleichzeitig mit der gleichen Rein-
cultur inficierten Controllmeerschweinchen, welches nach 13 Wochen
an ausgedehnter hochgradiger Tuberkulose der inneren Organe zu Grunde
ging, bis zuletzt an der Impfstelle keine solche breite Geschwürsbildung
erfolgte, sondern nur eine erbsengrosse Schwellung mit stecknadel-
kopfgrosser gelber Borke auf der Kuppe bestehen blieb. Andere am
Oberschenkel tuberkulös inficierte (nicht behandelte) Meerschweinchen
zeigten dagegen ebenfalls Geschwüre an der Impfstelle, doch traten die-
selben manchmal erst später auf, wuchsen weniger rasch, erreichten auch

keine solche Grösse, wie bei den behandelten Tieren und blieben dann auch wieder längere Zeit mehr oder weniger unverändert bestehen, ohne dass die Käsemassen im Grund verschwanden.

Die Erscheinungen von Besserung an den Ulcerationen der behandelten Tiere führten zunächst noch nicht zu einer Heilung. Vielmehr stiessen sich die braunen Borken meist wieder ab, und die breiten Geschwüre, welche jetzt im Grunde ein graurotes Gewebe, keine Käsemassen mehr zeigten, vergrösserten sich nach der 3. Behandlungswoche bei manchen der Tiere noch recht beträchtlich, bei einzelnen Tieren bis zur Grösse eines Zehnpfennigstückes oder eines Markstückes. Die Bildung einer trockenen Borke auf dem Geschwür mit anscheinender Schrumpfung desselben und die darauffolgende Losstossung der Borke und Vergrösserung des Ulcus wiederholte sich bei manchen Tieren mehrfach. Ferner brachen jetzt bei manchen Meerschweinchen die stark geschwollenen Leistendrüsen auf der Seite der Impfung nach aussen durch die Haut hindurch auf; aus der Fistel trat käsiger Eiter aus.

Erst 6—7 Wochen nach Beginn der Behandlung waren sichere Erscheinungen beginnender Heilung an den Geschwüren zu erkennen: von den abgeflachten Rändern her schob sich eine dünne Epidermisdecke gegen die Geschwürsmitte vor, und in der 9.—10. Woche waren die jetzt flachen Geschwüre fast ganz überhäutet. Bei dem am längsten lebenden Meerschweinchen VI war am Schlusse der ersten TR-Behandlung von 10 Wochen (4. VIII. 97) das Geschwür glatt überhäutet, in eine weisse flache Narbe verwandelt; es ist der Erwähnung wert, dass sich während der zweiten Behandlung dieses Tieres (vom 5. XI. bis 2. XII. 97) auf dieser Narbe wieder eine kleine braune Borke bildete, so dass hier wohl wieder der Eintritt von Reizungsvorgängen unter Einfluss des TR in der Narbe anzunehmen und somit an einer thatsächlichen, vollständigen Ausheilung der Impftuberkulose zu zweifeln war, wie dies ja nachher durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt wurde.

Die geschwollenen Leistendrüsen der Meerschweinchen schwanden unter der TR-Behandlung niemals. Wenn man auch hie und da, so z. B. während der zweiten Behandlung von Meerschweinchen VI, den Eindruck erhielt, als ob sich eine besonders grosse, wohl erweichte Leistendrüse etwas verkleinere, so war doch die Verkleinerung jedenfalls nicht bedeutend und keine regelmässige Erscheinung, und gerade jenes zweimal behandelte Tier zeigte mit die stärksten Schwellungen des Lymphdrüsen systems (s. Section). Dagegen muss bemerkt werden, dass bei den behandelten (übrigens auch bei nicht behandelten) Tieren das Aufbrechen der auf der Seite der Infection gelegenen Leistendrüsen nach aussen ziemlich häufig vorkam, und dass bei Meerschweinchen VI, nachdem sich eine durch Incision entstandene Drüsensistel nach der ersten Behandlung geschlossen hatte, bald nach Beginn der zweiten vierwöchentlichen Behandlung ein Wiederaufbrechen der Drüsen erfolgte.

Bezüglich des allgemeinen Ernährungszustandes der Meerschweinchen trat deutlich hervor, dass die Tiere 2—3 Wochen nach Beginn der TR-Behandlung abmagerten; besonders deutlich war das bei den Tieren der I. Versuchsreihe, welche um diese Zeit gegenüber dem gleichzeitig infizierten nicht behandelten Kontrollmeerschwein nicht unwesentlich in ihrem Ernährungszustand zurückgegangen waren. Auffallend war fernerhin die Abmagerung während der zweiten Behandlungszeit von Meerschweinchen VI, welches vorher in der Pause zwischen den beiden Behandlungsperioden sehr fett und kräftig geworden war.

Bei den für Tuberkulose weniger empfänglichen Kaninchen traten keine solchen breiten Geschwüre an der Impfstelle auf, dafür aber entwickelten sich dort die subcutanen Käseknoten zu weit grösserem Umfange. Sie bestanden meist aus einer mehrhöckerigen Schwellung, die etwa 3 Wochen nach der Infection (noch vor der Behandlung) gut taubeneigross sein konnte, dann bei manchen Tieren an der Kuppe mit einer kleinen Oeffnung durch die etwas gerötete Haut hindurch aufbrach. Aus dieser Oeffnung liessen sich käsige Massen ausdrücken, in welchen 3—4 Wochen nach der Impfung mikroskopisch reichlich gut gefärbte Tuberkelbacillen nachweisbar waren. In der Folgezeit blieben nun bei den Kaninchen, wie bemerkt, die bei den Meerschweinchen beobachteten breiten Geschwüre aus, dagegen waren bei zwei Kaninchen 7 Wochen nach der Infection und nach 4 TR-Injectionen vom 26. V., 28. V., 31. V. und 4. VI. 97, deren letzte und stärkste 0,05 ccm TR enthielt (vgl. Versuchsreihe II, Tabelle S. 11), die Impfstellen gut walnussgross angeschwollen, fluctuierend, die Haut darüber gerötet, und aus der engen Oeffnung an der Kuppe der einen Anschwellung entleerte sich auf Druck dünner Eiter mit Käsebröckeln.

Im weiteren Verlauf der Behandlung verkleinerten sich nun aber bei den Kaninchen diese Anschwellungen rasch und waren etwa 12 Wochen nach der Infection, als die TR-Dosen 0,1 ccm erreicht hatten, geschwunden. Nur bei einem Kaninchen (Kaninchen II) bestand um diese Zeit noch ein walnussgrosser fluctuierender Knoten an der Impfstelle, welcher, da er sich nicht spontan eröffnet hatte, incidiert wurde und reichlich graurötliche käsige eitrig Massen entleerte, in welchen mikroskopisch zum Teil regressiv veränderte Tuberkelbacillen nachgewiesen wurden. Nach der Incision fiel dieser Knoten zusammen und schwand während der weiteren Behandlung rasch, so dass 14 Wochen nach der Infection bei TR-Dosen von 0,25 und 0,32 ccm noch vor Beendigung der Behandlung von den Impfstellen der behandelten Kaninchen äusserlich nichts mehr wahrzunehmen war, abgesehen von einer ganz kleinen flachen weissen Narbe, wenn der Knoten eröffnet gewesen war. Ich komme später darauf zu sprechen, dass auch bei nichtbehandelten Kaninchen eine Rückbildung der localen Impftuberkulose nicht selten erfolgt. Leistendrüsen waren bei den Kaninchen nie in der Weise palpabel, wie

beiden Meerschweinchen; wenn überhaupt solche fühlbar waren, so handelte es sich nur um geringe Schwellungen. Auch trat nie ein Aufbrechen der Drüsen ein.

Ich lasse nun die Sectionsprotokolle der einzelnen Versuchstiere folgen und füge denselben etwaige Besonderheiten bei, welche sich im Krankheitsverlaufe beobachten liessen, sowie auch die weiteren Impfversuche etc., welche mit den Organen der inficierten Tiere zur Feststellung ihres etwaigen Gehaltes an infectionsfähigen Tuberkelbacillen angestellt wurden. Die Nummern der Tiere decken sich mit den in der letzten Rubrik der vorstehenden Tabellen jeweils beim Tod der Tiere verzeichneten Nummern, sodass in den Tabellen jeweils die Einzelheiten bezüglich der Infektionszeit und des Behandlungsverlaufes nachgesehen werden können.

Zunächst mag kurz der Befund bei den beiden nicht behandelten Controllmeerschweinchen angeführt werden:

Controllmeerschweinchen A, am 12. V. 97 innen am rechten Oberschenkel subcutan in eine Hauttasche tuberkulös inficiert, gestorben am 25. V. 97, also zwei Wochen nach der Infection.

Impfstelle am Oberschenkel gut halb erbsengross angeschwollen, trägt auf der Kuppe eine etwa 2 mm im Durchmesser haltende braune Borke, unter welcher ein hanfkorngrosser käsigeitriger Herd, von graurotem feuchten Saum umgeben, liegt. Die nächstgelegene rechte Leistendrüse stark erbsengross, mit kleinen hellgelblichen Nekrosen, einige etwas weiter entfernte Leistendrüsen über hanfkorngross, eine Retroperitonealdrüse rechts neben der Lendenwirbelsäule ebenfalls geschwollen. Impfstelle und rechte Leistendrüsen zeigen bei mikroskopischer Untersuchung reichlich Tuberkelbacillen. Die linken Leistendrüsen nicht vergrössert. Milz etwas vergrössert, enthält eine Anzahl miliärer Tuberkel, in welchen mikroskopisch Tuberkelbacillen nachgewiesen werden. Leber blutreich, enthält keine sicheren Tuberkel; mikroskopisch im interstitiellen Gewebe stellenweise Ansammlungen von Rundzellen. In Nieren und Lungen keine deutlichen Veränderungen. Dick- und zum Teil auch Dünndarm sehr hochgradig erweitert, stark mit grünem flüssigem Kot gefüllt. (Tod nicht an der noch gering entwickelten Tuberkulose der Impfstelle, Leistendrüsen und Milz, sondern vielleicht an einer Darmerkrankung durch ungeeignete Nahrung?)

Controllmeerschweinchen B, wie voriges inficiert am 26. IV. 97, gestorben am 26. VII. 97, also nach 13 Wochen, an hochgradiger allgemeiner Tuberkulose.

Impfstelle zeigt gut erbsengrosse Schwellung mit kleiner brauner Borke auf der Kuppe, kein breites Geschwür. Nächste rechtsseitige Leistendrüse kirschgross, innen mit breiweichem käsigem Eiter gefüllt, die anderen rechten Leistendrüsen etwas kleiner, mit Verkäsungen. Eine linksseitige Leistendrüse etwa hanfkorngross. Retroperitoneale Lymphdrüsen neben der Wirbelsäule rechts in grösserer Anzahl bis erbsen- oder bohngross, links etwas weniger geschwollen, mit Verkäsungen; ähnlich die mesenterialen Drüsen und die an der Porta hepatis, die bronchialen, axillaren, cervicalen und submental Drüsen. Leber und Milz sehr stark vergrössert (letztere misst 7 : 3,3 : 1 cm), von zahlreichen miliären und etwas grösseren Tuberkeln durch-

setzt, enthalten ausserdem reichliche, in der Leber gelbgrüne, in der Milz gelbe, grössere zackige unregelmässig geformte Nekrosen. In der Lunge reichlich miliare Tuberkel und grössere zum Teil im Centrum nekrotische tuberkulöse Herde. In den Nieren keine deutlichen Herde.

Es folgen nun die Befunde der inficierten und mit TR behandelten Tiere, welche nach ihrer Krankheitsdauer geordnet und nummeriert sind.

Meerschweinchen I von Versuchsreihe I, tuberkulös inficiert am 26. IV. 97, mit TR injiziert vom 5. V. bis 25. V. 97. Die verabreichten Dosen stiegen von 0,001 ccm bis zu 0,075 ccm TR; im ganzen wurden 0,187 ccm TR verabreicht (s. Tabelle S. 10 u. 11). Das Tier wird am 25. V. 97 getötet, also etwa 4 Wochen nach der Infection und nach 3 wöchentlicher Behandlung.

Section 25. V. 97. An der Impfstelle am rechten Oberschenkel ein linsengrosses Geschwür mit verdickten, infiltrierten Hauträndern und mit brauner Borke belegt. Unter der Borke keine käsigen Massen, sondern rotgraues Gewebe, anscheinend Muskel. Die zunächst liegende rechte Leistendrüse fast bohnergross, besteht aus einer dünnen Schale von rötlichgrauem Gewebe, welche ganz mit breiigen käseitrigen Massen angefüllt ist. Diese Massen enthalten nur wenig Tuberkelbacillen, die körnig und zum Teil auffallend blassrot (nach GABBET) gefärbt sind; ein Teil der Bacillen erscheint etwas gequollen und schliesst helle Vacuolen ein. Einige andere Leistendrüsen und neben der Wirbelsäule liegende Retroperitonealdrüsen der rechten Seite sind erbsengross, hellgraurötlich, nicht hart und enthalten verkäste Herde. Die Leistendrüsen und Retroperitonealdrüsen der linken Seite sind nicht vergrössert, überhaupt nur bei genauem Zusehen auffindbar. Peritoneum glatt, glänzend. Milz nicht unbeträchtlich vergrössert, 3,8: 1,7: 0,5 cm, von miliaren gelblichgrauen Knötchen, welche etwas über die Oberfläche prominieren, dicht durchsetzt. Ebensolche Knötchen durchsetzen in reichlicher Menge die vergrösserte Leber, an deren Oberfläche sich ausserdem noch einige etwa bis 3—4 mm Durchmesser haltende gelbe nekrotische Herde mit unregelmässig zackiger Begrenzung zeigen. In den Nieren nichts Deutliches. In den Lungen graue oder graurötliche miliare Knötchen in nicht sehr grosser Zahl, zum Teil mit rotem Saum.

Meerschweinchen II von Versuchsreihe I, tuberkulös inficiert am 26. IV. 97, mit TR injiziert vom 5. V. 97 bis 9. VII. 97. Die verabreichten Dosen stiegen von 0,001 ccm bis zu 0,1 ccm TR; im ganzen wurden 0,787 ccm TR gegeben (s. Tabelle S. 10 u. 11).

Das Tier ward am 9. VII. 97 getötet, also 10 $\frac{1}{2}$ Wochen nach der Infection und nach neunwöchentlicher Behandlung.

Section 9. VII. 97. An der Impfstelle am rechten Oberschenkel ein Geschwür von der Grösse eines silbernen Zwanzigpfennigstückes; das Ulcus zeigt grauroten, feuchten Grund, seine Ränder sind flach, nicht infiltriert. Die zunächst gelegene Leistendrüse der rechten Seite bohnergross, in einen dünnwandigen Sack verwandelt, der mit käsigem Eiter gefüllt ist. Einige andere Leistendrüsen bis erbsengross, verhärtet, auf dem Durchschnitt blassgelb, ohne oder nur mit kleinen punktförmigen Verkäsungen. Eine etwas weiter nach oben gegen den Bauch hin gelegene vergrösserte rechte Leistendrüse ist partiell verkäst und durch die Haut nach aussen aufgebrochen. Die Retroperitonealdrüsen rechts von der Wirbelsäule bis zum Zwerchfell hinauf vergrössert bis zu Erbsengrösse, hart, auf dem Durchschnitt blassgelblich; einige enthalten punktförmige Verkäsungen. Ebenso

beschaffen sind einige Drüsen am Hilus der Leber und die mediastinalen Lymphdrüsen. Mesenteriale Lymphdrüsen in nicht grosser Anzahl bis zu Hanfkorngrösse geschwollen, hart, mit blassgelbem Durchschnitt, ohne Verkäsungen. Im rechten Nebenhoden eine Verkäsung. Am Bauch subcutan ein hanfkorngrosses Knötchen, welches etwas dicken graugelben Eiter enthält (Injectionsstelle?). Linkerseits eine über erbsengross geschwollene verhärtete, blassgelbe Leistendrüse ohne Verkäsung. Die Retroperitonealdrüsen links neben der Wirbelsäule nicht vergrössert, kaum auffindbar. Peritoneum glatt, glänzend. Milz stark vergrössert nach allen Dimensionen (misst 4:2,4:0,7 cm), ziemlich fest. Oberfläche körnig, durchscheinend rot, mit zahlreichen grauen, miliaren Knötchen. Auf dem Durchschnitt zeigen sich zahlreiche derartige graue, oft in Gruppen stehende Miliarknötchen. Keine grösseren Nekrosen. Leber in allen Lappen stark vergrössert, im allgemeinen von rotbrauner durchscheinender Farbe. Oberfläche körnig, zeigt überall zahllose, zum Teil gruppenweise stehende, etwas prominierende, miliare graue Knötchen, welche auch das Innere des Organs, oft in Gruppen und Zügen, in ausserordentlicher Menge durchsetzen; irgendwelche grössere nekrotische Herde fehlen. Nieren ohne deutliche Knötchen, graurot. Beide Lungen enthalten im hellroten lufthaltigen Parenchym zahlreiche kleine, luftleere rotgraue, zackige, unregelmässige Herde, innerhalb welcher man dicht beieinander stehende graue Miliarknötchen erkennt.

Um festzustellen, ob die Organe des Versuchstieres noch virulente Tuberkelbacillen enthalten, wird einem Meerschweinchen sofort nach der Section am 9. VII. 97 von der Leber des frischgetöteten Tieres ein etwa linsengrosses Stückchen mit deutlichen Tuberkeln subcutan in eine Hauttasche an der Innenfläche des linken Oberschenkels aseptisch eingeschoben. Dieses Meerschweinchen wird am 11. VIII. 97, also 4 $\frac{1}{2}$ Wochen nach der Infection, tot im Käfig gefunden, nachdem sich die Impfstelle positiv in typischer Weise entwickelt hatte. Section: Subcutane Tuberkulose an der Impfstelle mit kleinem Geschwür, bohnen-grosse tuberkulöse, zum Teil verkäste Leistendrüse links mit reichlichen Tuberkelbacillen, erbsengrosse tuberkulöse Retroperitonealdrüse und ebensolche Drüse am Leberhilus; einzelne Milztuberkel (mikroskopisch kontrolliert). In den Lungen und der Leber noch keine Tuberkel deutlich, in letzterer mikroskopisch einige Rundzellenherde in interstitiellen Bindegewebszügen, vielleicht Anfänge der Tuberkulose.

Die Impfung war also angegangen, das Tier war auf dem Wege eine sich langsam entwickelnde Allgemeintuberkulose zu bekommen, die wohl nicht als Todesursache zu betrachten ist. Vielleicht trug ungeeignetes Futter die Schuld am Tode des Thieres; manche Erscheinungen bei der Section wiesen auf eine Darmerkrankung hin.

Meerschweinchen III von Versuchsreihe I, tuberkulös inficiert am 26. IV. 97, mit TR injiziert vom 5. V. 97 bis 7. VII. 97. Die verabreichten Dosen stiegen von 0,001 ccm bis zu 0,1 ccm TR; im ganzen wurden 0,907 ccm TR gegeben (s. Tabelle S. 10 u. 11). Das Tier wird am 11. VII. 97 morgens, also 11 Wochen nach der Infection und nach etwa 9 $\frac{1}{2}$ Wochen Behandlung, tot im Stall gefunden, nachdem es am Tage vorher noch sein gewöhnliches Verhalten gezeigt hatte.

Section 11. VII. 97. An der Impfstelle am rechten Oberschenkel ein flaches Ulcus von der Grösse eines silbernen Zwanzigpfennigstückes, mit

rotbraunem fast trockenem Grund und flachen, anscheinend zur Heilung neigenden Hauträndern. Die zunächst gelegene rechtsseitige Leistendrüse bohnergross, in einen dünnwandigen, mit käsigem Eiter gefüllten Sack verwandelt. Einige andere etwas weiter von der Impfstelle entfernte rechte Leistendrüsen hanfkorn- bis erbsengross, hart, auf dem Durchschnitt gelblichgrau, ohne oder nur mit vereinzelt kleinen punktförmigen Verkäsungen. Von den Retroperitonealdrüsen zur rechten Seite der Wirbelsäule ist nur eine einzige halberbsengross geschwollene verhärtete, blassgelbliche auffindbar. Der rechte Nebenhoden ist verdickt, verhärtet und enthält eine Verkäsung. Linkerseits findet sich eine einzige, gut hanfkorngross geschwollene, verhärtete gelbliche Leistendrüse, ohne Verkäsungen. Bauch aufgetrieben. Bauchhöhle enthält eine reichliche Menge frischen roten flüssigen Blutes. Peritoneum glatt, glänzend, keine Verwachsungen. Milz sehr stark vergrössert in allen Dimensionen (misst 6:3:1 cm), äusserst weich; zeigt eine im allgemeinen dunkelrote Oberfläche mit dunkelblau-roten hämorrhagischen Flecken; ausserdem ragen eine Anzahl graue und graurote Knötchen etwas über die Oberfläche hervor. Auf dem Durchschnitt ist das sehr weiche, brüchige Milzgewebe blutreich, stellenweise hämorrhagisch, enthält ausserdem eine Anzahl grauer, oft in Gruppen stehender miliärer Knötchen, dagegen fehlen grössere oder kleinere nekrotische Herde. Leber in allen Lappen ausserordentlich stark vergrössert, so dass von der Leber die Gedärme bis nahe gegen die Symphyse hinab zugedeckt werden. Consistenz fest. Die Oberfläche des Organs ist von hell gelblichbrauner Farbe, nirgends glatt, sondern überall granuliert. Während die Vorderfläche des Organs im allgemeinen mehr kleinere Höcker zeigt, findet sich auf der Hinterfläche eine grobhöckerige Beschaffenheit, bedingt durch zahlreiche zum Teil tief einschneidende Furchen und Einziehungen, durch welche manchmal kleine Lappen aus Lebergewebe in abnormer Weise abgespalten werden. Ob die kleineren Knötchen der Leberoberfläche Tuberkel oder Lebergewebe sind, lässt sich bei der im ganzen sehr blassen Farbe des Organs nicht sicher erkennen. Auf dem Durchschnitt ist die Leber äusserst blutarm, von blassgelbbrauner Farbe; auch hier sind keine einzelnen Tuberkel sicher unterscheidbar. Die Läppchenzeichnung ist verwischt. Nekrosen sind nirgends sichtbar. Unter kleineren Bezirken der Oberfläche von mehr bräunlicher Farbe finden sich auf dem Durchschnitt bräunliche Gewebspartieen aus anscheinend noch mehr normalem Lebergewebe; doch sind auch diese Stellen von hellgelbbraunen Herdchen und Zügen (aus tuberkulösem Gewebe?) durchzogen. Einzelne kleinere Partieen des Durchschnitts sind deutlich ikterisch. Nieren graurot, blass, blutarm, ohne sichtbare Herde. Lungen enthalten in ihrem lufthaltigen blassroten Parenchym zahlreiche dunkelgraurote, durchscheinende unregelmässige luftleere Herdchen, in welchen dichtere opake graue Miliarknötchen in ziemlicher Anzahl verteilt sind. Viele der Herdchen schliessen eine gelbe Nekrose ein; häufig ist die Mitte der Herdchen auch eitrig erweicht, so dass in ihnen kleine Eiterhöhlen vorhanden sind. Bronchiale und mediastinale Lymphdrüsen mässig vergrössert. Die Lymphdrüsen am Hals geschwollen, mit gelben Punkten. Pleura glatt, glänzend. Herz ohne besondere Veränderungen.

Nach diesem Befund ist als unmittelbare Todesursache augenscheinlich eine innere Verblutung in die Bauchhöhle anzunehmen. Die Blutung ist wohl aus der erkrankten Milz erfolgt, in welcher sich ausgedehnte, bis an die Oberfläche reichende Hämorrhagien fanden, und ist wohl als eine Stau-

ungsblutung zu deuten infolge von Verlegung des Pfortaderkreislaufes in der erkrankten Leber. Eine Zerreißung der Milz, welche auf ein Trauma zurückzuführen wäre, war nicht vorhanden.

Meerschweinchen IV von Versuchsreihe II, tuberkulös infiziert am 12. V. 97, mit TR behandelt vom 26. V. 97 bis 30. VII. 97. Die verabreichten Dosen stiegen von 0,01 ccm bis zu 0,4 ccm TR; im ganzen wurden 2,16 ccm TR verabreicht (vgl. Tabelle S. 11 u. 12). Das Tier wurde am 31. VII. 97 morgens tot im Käfig gefunden, nachdem es am Tage vorher 0,4 ccm TR injiziert erhalten hatte. Tod $12\frac{1}{2}$ Wochen nach der Infection und nach $10\frac{1}{2}$ Wochen Behandlung.

Section 31. VII. 97. Gut genährtes Tier. An der Impfstelle innen am rechten Oberschenkel eine etwa 1,5 cm lange, annähernd linear zusammengezogene Narbe, welcher noch eine kleine braune, sich leicht ablösende Borke anhaftet. (Die oberflächliche Ueberhäutung und Vernarbung der Impfstelle, an welcher sich vor 14 Tagen noch ein über zehnpfennigstückgrosses Geschwür befand, war erst in den beiden letzten Wochen vor dem Tode des Tieres rasch erfolgt.) Unter dieser Hautnarbe liegt im subcutanen Bindegewebe und noch etwas in die Muskulatur hineinreichend ein erbsengrosser Abscess mit käsigem Eiter. Die der Impfstelle zunächst gelegene Leistendrüse rechts ist fast kirschgross, ein dünnwandiger Sack, der mit käsigem Eiter gefüllt ist. Die übrigen Leistendrüsen rechts sind bis zu Erbsengrösse geschwollen, zum Teil abgeplattet und mit etwas buckeliger Oberfläche, nicht sehr hart, sondern mehr schlaff. Auf dem Durchschnitt sind die Lymphdrüsen grauroth marmoriert, feucht; die grösseren enthalten bis stecknadelkopfgrosse Verkäsungen, welche schon durch die Kapsel der Drüse auffallend dunkelgelb durchscheinen. Einige Retroperitonealdrüsen rechts von der Wirbelsäule bis erbsengross geschwollen, mit kleinen Verkäsungen, ebenso zwei Drüsen an der Porta hepatis und einige Mesenterialdrüsen, letztere jedoch ohne Verkäsungen. Dagegen enthalten einige der vergrösserten linksseitigen Leistendrüsen kleine Verkäsungen. Der linke Nebenhoden und die demselben zunächstliegenden Teile des Vas deferens sind käsig degeneriert. Am Bauch subcutan einige flache hanfkorn-grosse Abscesschen mit gelbem Eiter, in welchem sich mikroskopisch weder Tuberkelbacillen noch (auch bei Färbung nach GRAM) andere Bakterien nachweisen lassen (Reste von subcutanen TR-Injectionen?). Milz wie bei dem vorigen Meerschweinchen sehr stark vergrössert (misst 5 : 2,8 : 1 cm); mit verdickter, stellenweise sehnig weisser, fibröser Kapsel und etwas unregelmässig buckeliger Oberfläche. Durch die Kapsel schimmern ganz seltene gelbe kaum prominierende Tuberkel mit weissem, anscheinend fibrösem Hof, ausserdem liegen am Rand der Milz zwei ganz kleine, etwa 2—3 mm Durchmesser haltende gelbe nekrotische Herde, mit weissem fibrösem Rand. Auf dem Durchschnitt ist das Milzgewebe dunkelgrauroth, nicht weich, zeigt nur ganz spärliche gelblich-weiße Tuberkel. Nieren zeigen auf der Oberfläche ziemlich zahlreiche feine rötliche, ganz leicht einsinkende Pünktchen. Miliarknötchen weder auf der Oberfläche noch auf dem Durchschnitt erkennbar. Leber im allgemeinen von normaler Form und kaum vergrössert. Oberfläche nicht granuliert, doch scheinen die Leberläppchen etwas zu prominieren, das Netz des interlobulären Gewebes dagegen sich zurückzuziehen. An einzelnen Stellen verbreitern sich die schon an sich sehr deutlich ausgeprägten abnorm breiten, grauweisen interlobulären Züge zu miliaren, grauweisen Knötchen. Am scharfen Rande der Leberlappen finden sich an einigen Stellen einige

gelbliche Tuberkel mit weissem fibrösem Hof. Auf dem Durchschnitt ändert sich das Bild insofern, als nun die weicheren, dunkelbraunroten Leberläppchen etwas zurücksinken, das starrere grauweisse Netz des interlobulären Gewebes dagegen leicht prominiert; auch hier erscheinen in die stark entwickelten verbreiterten interlobulären Züge stellenweise grauweisse Miliarknötchen eingeschaltet. Keine grösseren nekrotischen Herde. Herz zeigt auf der Aussenfläche der Wand des rechten Vorhofs nahe beim Herzohr ein stecknadelkopfgrosses weisses, flaches Knötchen, welches von einer dünnen weissen fibrösen Epicardverdickung umsäumt ist. Durch die Pleura beider Lungen schimmern eine reichliche Anzahl stecknadelkopf- bis über hanfkorngrosser glänzend weissfibröser Knötchen hindurch, welche jeweils von einem etwa 1 mm breiten grauweissen durchscheinenden Hof umgeben sind. Auf dem Durchschnitte sind die Knötchen, welche alle Teile der Lunge reichlich durchsetzen, grauweiss und zeigen nicht selten eine centrale gelbe Nekrose; häufig findet sich in den grösseren Knötchen die Mitte in Erweichung, sodass sich hier in den Herden kleine, mit käsigem Eiter gefüllte Höhlen gebildet haben. Bronchialdrüsen bis erbsengross geschwollen, weissgelb, hart; enthalten einige dunkelgelbe, sehr trockene und feste (vielleicht verkalkte?) Verkäsungen. Eine rechtsseitige Axillardrüse gut erbsengross, etwas abgeflacht, mit buckeliger Oberfläche; enthält einige bis stecknadelkopfgrosse gelbe Verkäsungen. Gehirn, Rückenmark, Ischiadici ohne Veränderungen.

Um festzustellen, ob in den Organen dieses Tieres noch virulente Tuberkelbacillen vorhanden sind, erhält ein Meerschweinchen sofort nach der Section einen etwa stecknadelkopfgrossen gelben (verkästen?) Tuberkel mit weissem Hof aus der Milz des secierten Tieres subcutan in eine Hauttasche an der Innenfläche des rechten Oberschenkels mit sterilen Instrumenten eingeführt.

Ferner wird einem anderen Meerschweinchen eine starkbeladene Platinöse voll von den Käsemassen aus der ganz käsigerweichten Leistendrüse zunächst der Infektionsstelle des secierten Tieres in eine Hauttasche an der Innenfläche des rechten Oberschenkels eingeschoben. Mikroskopisch waren in diesem käsigen Eiter Tuberkelbacillen in nicht geringer Zahl nachweisbar; dieselben waren meist körnig, zum Teil zeigten sie bei sonst guter und präziser Färbung (nach GABBET) verschiedene Formveränderungen, Verbreiterung, leichte Verdickung am einen Ende. Manche der verbreiterten Bacillen enthielten im Innern eine in der Längsachse des Stäbchens langausgezogene ovale helle Lücke. Andere Bakterien waren auch bei Färbung nach GRAM in dem käsigen Eiter nicht nachweisbar.

Bei den beiden inficierten Meerschweinchen entwickelte sich das gewöhnliche käsige Impfgeschwür, und die Leistendrüsen schwollen sehr stark an und brachen später auf.

Das mit dem Milztuberkel infizierte Tier wurde am 6. XII. 97, also 18 Wochen nach der Impfung, tot im Käfig gefunden und zeigte bei der Section ulceröse Tuberkulose der Impfstelle, beiderseits tuberkulöse verkäste Leistendrüsen, von welchen eine rechtsseitige durch die Haut aufgebrochen war; tuberkulöse Retroperitoneal-, Mesenterial-, Bronchial-, Axillar- und Halsdrüsen; Tuberkulose der Milz, Lungen, Leber. In der stark vergrösserten Milz fehlten grössere Nekrosen, in der Leber waren einige wenige derartige vorhanden. Im ganzen standen die tuberkulösen Herde in den

innern Organen nicht besonders dicht und traten in Leber und Milz vorzugsweise als einzelne zum Teil verkäste Tuberkel auf, während in der Lunge auch confluente Herde vorhanden waren.

Das zweite, mit Käse- und Eiter aus der Leistendrüse von M IV geimpfte Tier wurde am 10. II. 98, also 28 Wochen nach der Infektion, tot gefunden. Die Section ergab bezüglich der rechterseits gelegenen Impfstelle und der Lymphdrüsen im wesentlichen einen mit dem vorigen Tier übereinstimmenden Befund, nur waren makroskopisch auf der linken Seite keine erkrankten Leisten- und Axillardrüsen nachweisbar. In Milz, Leber und Lungen war auch hier die Tuberkulose verhältnismässig gering entwickelt. Die Milz war zwar beträchtlich vergrössert, enthielt aber in dunkelbraunrotem Gewebe neben einer Anzahl von miliaren Tuberkeln nur ganz wenige bis höchstens erbsengrosse gelbliche oder weissliche confluente tuberkulöse Herde. Ebensolche zum Teil über die Oberfläche etwas hervorragende Herde fanden sich in der kaum vergrösserten Leber, in deren rotbraunem Parenchym im übrigen kleinere graue Tuberkel nur selten waren. Die grösseren zackigen Nekrosen fehlten in Milz und Leber. In den Lungen eine mässige Anzahl nicht über stecknadelkopfgrosser grauweisser Tuberkel, welche von ziemlich breiten dunkelgrauroten pneumonischen Säumen umgeben waren. In den Nieren wenige gelbliche Punkte, wahrscheinlich Tuberkel.

Bei den beiden Tieren, welche mit Teilen des mit TR behandelten M IV infiziert wurden, ist also eine verhältnismässig geringe Intensität der Allgemituberkulose bei langsamem Verlaufe derselben zu constatieren.

Meerschweinchen V von Versuchsreihe I, tuberkulös infiziert am 26. IV. 97, mit TR behandelt vom 5. V. 97 bis 4. VIII. 97. Die verabreichten Dosen stiegen von 0,001 ccm bis zu 0,39 ccm TR; im ganzen wurden 3,617 ccm TR gegeben (vgl. Tabelle S. 10 u. 11). Das Tier wurde am 5. VIII. 97 nachmittags noch warm tot aufgefunden, Tod also 14½ Wochen nach der Infektion und nach 13 wöchentlicher Behandlung. Am Tag vor seinem Tod hatte das Tier 0,39 ccm TR erhalten.

Section 5. VIII. 97. Die Impfstelle an der Innenfläche des rechten Oberschenkels, an welcher noch vor etwa zwei bis drei Wochen ein stark zehnpfennigstückgrosses Ulcus entwickelt war, ist jetzt fast geschlossen; es findet sich nur noch ein kleines etwa 1 mm im Durchmesser haltendes mit bräunlicher Borke bedecktes seichtes Geschwür mit flachen, nicht infiltrierten Rändern. Bei Ablösung der Impfstelle von der Beinmuskulatur sind unterhalb derselben Verkäsungen nicht zu finden. Von den Leistendrüsen der rechten Seite ist eine über erbsengrosse ganz hohl, ein mit flüssigem gelbem Eiter gefüllter dünnwandiger Sack. Etliche andere sind ebenfalls erbsen- bis bohngross, jedoch hart und enthalten in grauweissem ziemlich feuchtem Parenchym reichliche gelbe Verkäsungen, ausserdem einige bis gut stecknadelkopfgrosse Höhlen, in welchen sich weder Käse noch Eiter, sondern ganz leicht getrübe seröse Flüssigkeit befindet. Die Retroperitonealdrüsen rechts von der Wirbelsäule sowie einige Drüsen am Leberhilus, sind zum Teil hanfkorn- bis bohngross geschwollen, von fester Consistenz, manche knorpelhart, auf dem Durchschnitt ziemlich feucht, ohne oder mit nur bis stecknadelkopfgrossen Verkäsungen, die gegen das grauweisse Parenchym nicht scharf abgegrenzt sind. Ebenso (mit kleiner Verkäsung) ist eine etwa erbsengrosse, leicht abgeplattete rechte Axillardrüse beschaffen, sowie einige der bis hanfkorngrossen linksseitigen Leistendrüsen und einige Halslymphdrüsen. In der

Unterbauchgegend, besonders in der rechten Leistenbeuge und an der Innenseite des rechten Oberscheukels ist das subcutane Bindegewebe in ganz geringem Grade ödematös. In der Bauchhöhle keine abnorme Flüssigkeit; Peritoneum im allgemeinen glatt, glänzend. Milz verbreitert, in der Länge nicht viel vergrössert (misst 3,5 : 1,7 : 0,7 cm), mit weisslicher, fibrös verdickter Kapsel, zeigt flache Einziehungen auf der Oberfläche und sieht daher etwas geschrumpft aus. Wo die Milz sich mit der Unterfläche der Leber berührt, ist sie durch einen dünnen gelben Fibrinbelag mit letzterer verklebt. Einzelne bis stecknadelkopfgrosse gelbe anscheinend verkäste Tuberkel erkennt man von aussen durch die Kapsel hindurch. Auf dem Durchschnitt ist das Milzgewebe dunkelrotgrau, ziemlich weich, aber zäh, und enthält eine ziemliche Anzahl grauer und grauweisser über die Schnittfläche prominierender Miliarknötchen, ausserdem wenige bis stecknadelkopfgrosse gelbliche anscheinend verkäste Knötchen; grössere Nekrosen finden sich nicht. Nieren graurot, feucht, ohne sichtbare Herde, mit glatter Oberfläche. Leber gross, die Oberfläche der einzelnen Lappen auf der Vorder- und Hinterseite mit unregelmässigen Buckeln, welche aus vergrösserten gelben Leberläppchen bestehen, die durch verbreiterte grauweisse Züge des interlobulären Gewebes voneinander getrennt sind. In und unter den flachen Furchen zwischen den Buckeln sieht man dagegen stark verkleinerte, braunrote Leberläppchen. Ausserdem sieht man auf der Leberoberfläche, besonders in den Furchen, eine mässige Anzahl weissgrauer Miliarknötchen. Auf dem Durchschnitt prominiert das verbreiterte grauweisse interlobuläre Gewebe, besonders unter den Furchen der Oberfläche, und enthält hie und da grauweisse Miliarknötchen. Gelbe anscheinend verkäste Knötchen von Hirsekorn- bis Stecknadelkopfgrosse sind ganz selten, grössere Nekrosen fehlen ganz. Die Lungen lassen sowohl von der sonst glänzenden Pleuraoberfläche aus wie auf der sonst hellroten lufthaltigen Schnittfläche eine nicht allzugrosse Zahl weisslicher Miliarknötchen erkennen, die von einem schmalen durchscheinenden grauen Hof umgeben sind. Die Bronchialdrüsen sind stark vergrössert, einige fast bohnergross, knorpelhart, auf Durchschnitten weissgrau, ziemlich feucht, fein punctiert.

Um Aufschluss über etwaiges Vorhandensein und Virulenz von Tuberkelbacillen zu bekommen, erhält sofort nach der Section ein Meerschweinchen ein halberbsengrosses Leberstück von Meerschweinchen V mit einem gelblichen und einigen grauweissen Miliarknötchen subcutan in eine Hauttasche innen am Oberschenkel mit sterilen Instrumenten eingeführt. Das Tier starb schon am 20. VIII. 97, also etwas über zwei Wochen nach der Impfung, offenbar nicht an Tuberkulose, sondern vielleicht infolge von ungeeigneter Fütterung. Bei mikroskopischer Untersuchung erwiesen sich die inneren Organe frei von Tuberkulose; andere Bakterien waren in ihnen nicht nachweisbar. Die Impfstelle war in gewöhnlicher Weise etwa bohnergross angeschwollen und zeigte auf der Kuppe ein kleines kraterförmiges Geschwür mit käsigem Grund. Mikroskopisch enthielt sowohl der Eiter im Geschwürsgrund, als das grosszellige Gewebe, welches in dicker Lage die Wände des Geschwürs bildete und stellenweise grosse polynucleäre Riesenzellen einschloss, reichlich Tuberkelbacillen. Da demgegenüber nach mikroskopischer Untersuchung die Lebertuberkel von M V, — solche waren zur Impfung verwandt worden —, verhältnismässig nur sehr wenig Bacillen besaßen, so darf auf eine lebhaft Vermehrung der Tuberkelbacillen in der Impfstelle und somit auf einen positiven Ausfall der Impfung geschlossen werden. Die geschwollenen

Leistendrüsen des Impftieres sind leider vor der mikroskopischen Untersuchung verloren gegangen.

Meerschweinchen VI von Versuchsreihe II, tuberkulös infiziert am 12. V. 97, mit TR behandelt zunächst vom 26. V. 97 bis zum 4. VIII. 97. Die damals verabreichten Dosen stiegen von 0,01 ccm bis zu 0,36 ccm TR; im ganzen wurden in dieser ersten Behandlungsperiode 2,74 ccm TR gegeben (s. Tabelle S. 11 u. 12). Bald nach Beginn der Behandlung brach die Anschwellung an der Impfstelle am Oberschenkel auf und war etwa 10 Tage nach Beginn der Injectionen in ein breites, ca. zwanzigpfennigstückgrosses Geschwür mit käsigem Grund und stark infiltrierte Rändern verwandelt; später lag im Grund des Ulcus graurotes Granulationsgewebe und etwa 6—7 Wochen nach Beginn der Behandlung war das Geschwür verkleinert, mit braunen trockenen Borken bedeckt, zeigte flachere Ränder und schien zur Heilung zu neigen. Gegen Ende der Behandlung, also 10 Wochen nach Beginn der TR-Injectionen, war die Impfstelle ganz abgeflacht, reactionslos, und das Ulcus ganz glatt überhäutet, ohne Borke. Die Leistendrüsen rechts waren während der ganzen Behandlungszeit stark geschwollen geblieben, eine erweichte Drüse war 6—7 Wochen nach Beginn der Injectionen in der Leistenbeuge durch die Haut nach aussen durchgebrochen, doch schloss sich die Fistel, aus welcher käsiger Eiter austrat, in der Folgezeit wieder.

Das Tier wurde nach dem Aufhören der ersten 11 wöchentlichen TR-Behandlung sehr kräftig und fett und war sehr munter. Die rechten Leistendrüsen blieben immer geschwollen. Am 13. X. 97 fand sich die Impfstelle am rechten Oberschenkel, wie am Schluss der Behandlung am 4. VIII. 97, anscheinend geheilt, ganz flach, an Stelle des frühern Ulcus eine kleine weisse, nicht infiltrierte strahlige Narbe. Dagegen fühlte man in der rechten Leistenbeuge subcutan neben den ziemlich harten, geschwollenen Leistendrüsen eine pralle, fluctuierende, über kirschgrosse, scharfabgegrenzte, kugelförmige Schwellung, die offenbar von einer erweichten Leistendrüse herrührte. Am 16. X. wird diese Schwellung incidiert; es entleert sich zuerst flüssiger gelber Eiter, dann bei Druck reichlich dicke bröckelige, käsigeitrigte Massen von gelber Farbe, in welchen sich mikroskopisch gutgefärbte zumteil körnige Tuberkelbacillen zwar in nicht grosser Anzahl, aber doch leicht nachweisen lassen. Andere Bakterien sind weder mit GRAM'scher Färbung noch mit einfacher Färbung mit verdünntem Carbol-fuchsin in diesen Massen nachweisbar. Die eröffnete erweichte Leistendrüse schrumpfte in der nächsten Zeit rasch zusammen, und die Incisionsöffnung schloss sich wieder und vernarbte.

Um festzustellen, ob die in den Käsemassen des so lange und ausgiebig mit TR behandelten Meerschweinchens vorhandenen Tuberkelbacillen noch lebend und virulent waren, erhielten 2 Meerschweinchen je einen halblinsengrossen Käsebröckel aus der erweichten Lymphdrüse, sofort nach der Incision am 16. X. 97 subcutan in eine Hauttasche am rechten Oberschenkel eingeführt. Diese beiden Impftiere zeigten am 11. XI. 97, also nach etwa 4 Wochen, an den Impfstellen erbsengrosse Anschwellungen, die auf der Kuppe eine gelbe Borke trugen, ausserdem bis erbsengrosse Schwellung der rechten Leistendrüsen, welche in der Folgezeit allmählich sehr stark zunahm, sodass am 9. II. 98 einzelne der rechten Leistendrüsen etwa kirschgross waren. Dagegen nahmen die Schwellungen an den Impfstellen, auf welchen sich kaum über linsengrosse meist mit gelber

oder brauner Borke belegte Ulcerationen bildeten, allmählich wieder ab; am 28. I. 98 war die Schrumpfung soweit gediehen, dass die Impfstelle nur wenig mehr prominierte, und die Geschwürchen begannen sich langsam zu überhäuten. Am 2. IV. 98 waren die Geschwüre beider Tiere vollständig überhäutet, die Impfstelle in eine gerötete Narbe verwandelt, welche bei dem einen Tier noch, besonders entlang den früheren Geschwürsränder, ziemlich infiltriert war.

Am 16. IV. 98, also $\frac{1}{2}$ Jahr nach der Infection, wurde dasjenige Tier, welches die weniger infiltrierte Narbe zeigte, getötet. Dasselbe war ausserordentlich gut genährt, fett; unter der Narbe lag ganz wenig gelbliche Masse. Die Leistendrüsen rechts waren bohnen- bis kirschgross geschwollen, zumteil verkäst. Von den übrigen Lymphdrüsen waren tuberkulös: eine erbsengrosse linksseitige Leistendrüse, eine Retroperitonealdrüse rechts neben der Lendenwirbelsäule, eine Drüse am Leberhilus, ein Packet Bronchialdrüsen, eine rechtsseitige Axillardrüse. Milz etwas vergrössert, ohne grössere Nekrosen, mit nur ganz spärlichen miliaren Tuberkeln (mikroskopisch kontrolliert). Leber mit nur ganz seltenen vereinzelt grauen und gelben miliaren Tuberkeln (mikroskopisch kontrolliert). In der Lunge ganze Bezirke frei, andere dagegen wieder von meist grösseren confluierenden Tuberkelherden eingenommen. Die Tuberkulose hat also hier einen ganz ungewöhnlich langsamen Verlauf genommen und neben dem Lymphdrüsensystem hauptsächlich die Lungen ergriffen, dagegen die Bauchorgane nur wenig betroffen.

Das zweite am 16. X. mit Käseeiter von Meerschweinchen VI geimpfte Meerschweinchen war am 24. VI. 98, also über 8 Monate nach der Infection, noch am Leben; die rechtsseitigen Leistendrüsen waren stark geschwollen, eine kirschgross. Das Impfgeschwür hatte sich fast ganz überhäutet, jedoch war die Impfstelle noch stark infiltriert, besonders die früheren Ränder des Geschwürs. Man darf sicher annehmen, dass das Tier tuberkulös ist.

Nach dem Befund infectionsfähiger Tuberkelbacillen in den durch Incision gewonnenen Käsemassen des schon mit TR behandelten Meerschweinchens VI wurde dieses Tier einer Wiederholung der Behandlung unterworfen, und zwar wurde bei dem schon an hohe Dosen gewöhnt gewesenen Tier am 5. XI. 97 mit 0,125 ccm TR begonnen; am 6. XI. 97 wurde 0,16 ccm gegeben und dann am 10., 15., 19., 23., 27. XI., 2. XII. 97 je 0,25 ccm TR injiziert, also zuletzt sechsmal hintereinander etwa die auf 0,2—0,3 ccm von KOCH angegebene grösste Dosis, welche von Meerschweinchen gut resorbiert werden kann. Im ganzen wurden in dieser zweiten Behandlungsperiode 1,785 ccm TR verabreicht, sodass das Tier nun unter Hinzurechnung der 2,74 ccm aus der ersten Periode 4,525 ccm TR erhalten hatte.

Im Verlaufe dieser zweiten Behandlung fiel zunächst auf, dass das vorher sehr kräftige und wohlgenährte Tier, obwohl es früher schon grössere Dosen erhalten hatte, schon etwa nach der vierten Injection abzumagern begann. Das Packet etwa erbsengrosser harter Drüsen in der rechten Leistengegend, welches nach Schwund jener grossen erweichten, incidierten Drüse immer gleich geblieben war, schien sich nach etwa 4—5 Injectionen um ein wenig zu verkleinern, vielleicht nur deswegen, weil um dieselbe Zeit (am 15. XI. 97) eine dieser kleineren rechten Leistendrüsen durch die Haut nach aussen aufgebrochen war und aus der Fistel gelben Eiter, auf Druck auch dickere käsige Masse entleert hatte. Mikroskopisch sind jetzt in diesen käseitrigen Massen im Ausstrichpräparat keine Tuberkelbacillen nachweisbar. Die kleine Fistel über der aufgebrochenen Leisten-

drüse schloss sich in der nächsten Zeit wieder bis zum 2. XII. 97, wo sie wieder aufgebrochen war und rötliche, leicht trübe Flüssigkeit secernierte, dagegen keine Käsebröckel (auch auf Druck nicht). Auch die vorher glatte, weisse, reactionslose Narbe an der Impfstelle selbst war wieder in einen gewissen Reizzustand geraten; es fand sich auf ihr wieder eine braune Borke. Am 6. XII. 97, also 4 Tage nach der letzten TR-Injection von 0,25 ccm, wird das Tier (Meerschwein VI) morgens tot in seinem Käfig gefunden, nachdem es Tags zuvor noch munter gewesen war. Im ganzen hatte also dieses Tier nach der Infection mit Tuberkelbacillen 7 Monate ($31\frac{1}{2}$ Wochen) gelebt und war in dieser Zeit zweimal einer längerdauernden TR-Behandlung unterworfen worden. Die erste 11 wöchentliche Behandlung (mit im ganzen 1,785 ccm TR) begann 14 Tage nach der Infection; auf eine Pause von etwa 13 Wochen folgte sodann eine zweite 4 wöchentliche Behandlungsperiode mit 8 hohen Dosen (darunter 6 mal 0,25 ccm und im ganzen 2,74 cm TR), nachdem schon gegen Schluss der ersten Behandlung 8 mal nacheinander diese hohen und noch höhere Dosen gegeben worden waren (s. Tabelle S. 11 u. 12). In Summa hatte das Tier bei seinem Tode 4,525 ccm TR erhalten. Das Tier war bei seinem Tode im Vergleich zu seinem guten Ernährungszustand vor Beginn der zweiten TR-Behandlung beträchtlich abgemagert und leicht geworden.

Section (Meerschwein VI) 6. XII. 97. An der Impfstelle innen am rechten Oberschenkel eine etwa $\frac{3}{4}$ cm lange fast lineäre Narbe, auf welcher eine kleine schmale längliche bräunliche Borke nicht sehr fest aufliegt; subcutan etwas gerötetes Gewebe. Leistendrüsen rechts sind verwandelt in ein Packet aus einer grössern Anzahl von hanfkorn- bis bohnergrossen knorpelhart, graugelben runden Knoten, welche auf Oberfläche und Durchschnitt eine Zeichnung von feinen gelben Pünktchen und Strichen erkennen lassen. Bei Druck quillt auf der Schnittfläche aus einzelnen gelben fast hirsekorngrossen Punkten etwas dicker gelber Eiter. Dicht unter der geschlossenen Fistel, deren Stelle äusserlich noch deutlich sichtbar ist, liegt eine Leistendrüse, welche einen mit rötlicher leicht trüber Flüssigkeit gefüllten, nur etwa stecknadelkopfgrossen Hohlraum enthält. Auf der Aussenfläche des rechten Oberschenkels etwas oberhalb des Kniegelenks liegt subcutan ein flacher kleiner scharf abgegrenzter Abscess, der mit flüssigem gelbem Eiter gefüllt ist, und dessen Wand aus einer dünnen gelben Membran besteht. Mikroskopisch werden im Eiter dieses Abscesses sofort nach der Section vereinzelt körnige Tuberkelbacillen nachgewiesen. Ein ähnlicher dünnwandiger platter Eitersack mit glatter Oberfläche etwa von der Form eines Mandelkerns liegt in der Tiefe der rechten Schenkelbeuge auf dem Beckenknochen; dieser Sack, welcher mit dickem käsigem Eiter gefüllt ist, lässt sich glatt aus seiner Umgebung herausziehen. In einem Präparat vom Eiter dieses Abscesses finden sich mikroskopisch keine Tuberkelbacillen. (Gleichwohl ergab der Impfversuch mit diesem Eiter positives Resultat, s. u.) Einige linke Leistendrüsen ebenfalls bis erbsengross, graugelb mit gelben Punkten. Die Retroperitonealdrüsen auf der Lendenwirbelsäule, sowie auf der Brustwirbelsäule hinter der Leber, besonders rechterseits in grösserer Anzahl, ebenso hart geschwollen wie die Leistendrüsen und diesen auch bezüglich der graugelben Farbe und gelben Sprenkelung gleichend; desgleichen einige Mesenterialdrüsen, die zu einem starken Packet geschwollenen Bronchialdrüsen, einige Axillar- und Halslymphdrüsen beiderseits. Subcutan am Bauch keine Residuen der Injectionen zu finden. Milz nur unbedeutend vergrössert (misst 2,6 : 1,2 : 0,3 cm), bietet äusserlich

ein eigentümliches Aussehen, insofern über die glatte braunrote Milzoberfläche eine Anzahl halbkugeliger Buckel etwa von der Grösse einer halben Erbse hervorragen, welche selbst von unregelmässig rauher körniger Oberfläche sind; diese Buckel sind nämlich aus einer Anzahl hellgrauroter bis grauweisser Knötchen zusammengesetzt, welche leicht über die Oberfläche prominieren. Die buckeligen Prominenzen sind demnach, wie die mikroskopische Untersuchung bestätigt, als Conglomerattuberkel aufzufassen. Feine hellere Knötchen erkennt man auch auf dem Durchschnitt der buckeligen Hervorragungen. Nieren graurot, ohne sichtbare Herde. Leber nicht vergrössert, zeigt im ganzen und grossen normale Formverhältnisse, doch erscheinen die einzelnen Lappen kurz und dick, die sonst scharfen dünnen Ränder auffallend plump, und es springen auch auf der Vorderfläche der Lappen stellenweise einige Partien buckelig vor, während sich daneben Einziehungen und Furchen finden, in deren Tiefe sehnig weisses narbiges Gewebe liegt. Gerade die vorragenden Partien haben manchmal eine feinkörnige Oberfläche, doch sind andere Teile der Leber auch glatt. Läppchenzeichnung ist auf der Oberfläche nur wenig deutlich zu erkennen. Consistenz ziemlich fest. Von der dunkelbraunroten Grundfarbe des blutreichen Organs heben sich sowohl auf der Oberfläche, wie auf dem Durchschnitt eine beträchtliche Anzahl grauweisser, zumteil leicht prominierender feiner Knötchen und dünner Streifen hervor. Auf der Schnittfläche vereinigen sich diese feinen grauweisen Züge, welche sich stellenweise zu ebenso gefärbten, etwa hirsekorngrossen Knötchen (Tuberkeln) verdicken, manchmal zu grösseren derben sehnigen weissgrauen schwieligen Herden und Zügen, die bis über 0,75 cm Dicke besitzen und stellenweise auch die Leberoberfläche erreichen. Besonders reichlich entwickelt sind diese grösseren schwieligen Züge gegen den Hilus der Leber hin, wohin sie convergierend zusammenlaufen. Mit blossem Auge erkennbare Nekrosen fehlen in der Leber. Lungen hellrot, lufthaltig; zeigen im ganzen nur wenige, weisslichgraue feste Tuberkel mit leicht zackigem Rand, die stecknadelkopf- bis hanfkorngross sind und einen glänzend weissen Rand besitzen. Sie sitzen vorzugsweise in den unteren Partien beider Lungen, während die oberen kopfwärts gelegenen Lungenteile fast frei davon sind. Herz ohne Veränderungen.

Um festzustellen, ob die Organe dieses Tieres auch noch jetzt nach einer zweiten Behandlung mit starken TR-Dosen lebende virulente Tuberkelbacillen enthalten, werden 5 gesunden Meerschweinchen Teile von Meerschweinchen VI am 6. XII. 97 sofort nach der Section subcutan in eine Hauttasche innen am rechten Oberschenkel eingeschoben. Und zwar erhalten 2 Meerschweinchen gut hanfkorngrosse Leberstückchen mit kleineren und grösseren grauweisen Knoten, je ein Meerschweinchen einen der halbkugelig vorspringenden Knoten der Milz nebst benachbarter glatter Milzpartie, ein linsengrosses Stück aus einer harten graugelben, gelbgesprenkelten Leistendrüse und eine starke Platinöse voll käsigen Eiters aus dem Sack in der Tiefe der rechten Schenkelbeuge.

Bei allen 5 Tieren war nach 14 Tagen die lokale Impftuberkulose deutlich angegangen und die rechtsseitigen Leistendrüsen geschwollen. Die Impfanswellungen blieben im allgemeinen gering, auch die Ulcerationen auf denselben wurden nicht gross und zeigten zeitweise käsigen Grund, zeitweise waren sie mit einer Borke bedeckt.

Als am 10. III. 98, also $13\frac{1}{2}$ Wochen nach der Impfung, das eine mit Lebertuberkeln von Meerschweinchen VI infizierte Meerschweinchen getötet wird, ist die Impfstelle ganz flach, mit einer braunen Borke von 1—2 mm Durchmesser besetzt, zeigt subcutan etwas gerötetes Gewebe, während sich mehr schenkelaufwärts subcutan etwas käsige Massen finden. Die rechten Leistendrüsen tuberkulös, bis kirschgross geschwollen, die grössten käsig erweicht. Von sonstigen Lymphdrüsen sind nur eine Retroperitonealdrüse rechts neben der Lendenwirbelsäule, eine Drüse am Leberhilus und die Bronchialdrüsen sichtbar erkrankt und bis erbsengross geschwollen, die übrigen nicht vergrössert. Die inneren Organe nur gering erkrankt. Milz nur wenig vergrössert, enthält nur wenige einzelne Tuberkel (mikroskopisch kontrolliert). Leber nicht vergrössert, im ganzen von normalem Aussehen, ohne grössere Nekrosen, zeigt einzelne kleine Gruppen von grauen und gelben miliaren Tuberkeln. Mikroskopisch fehlt die allgemeine diffuse Erkrankung des interstitiellen Bindegewebes der ganzen Leber, wie sie bei gewöhnlicher Entwicklung der Tuberkulose beim Meerschweinchen frühzeitig einzutreten pflegt; es sind nur relativ seltene Einzeltuberkel oder Gruppen von solchen vorhanden. In den Lungen sind nur wenige etwas über hanfkorn-grosse graue zackige Herde vorhanden, in welchen weisslichgelbe Miliartuberkel liegen.

Es ist also bei diesem Tier für eine Infektionszeit von $13\frac{1}{2}$ Wochen eine sehr geringe Entwicklung der Tuberkulose vorhanden.

Das zweite mit Leber von Meerschweinchen VI geimpfte Tier stirbt am 24. IV. 98, also nach 20 Wochen. An der Impfstelle rechts findet sich ein Ulcus von 0,5 cm Durchmesser; eine verkäste rechte Leistendrüse ist durch die Haut durchgebrochen. Die rechten Leistendrüsen bis bohngross, zum Teil verkäst, von sonstigen Lymphdrüsen sind erkrankt eine linksseitige Leistendrüse, retroperitoneale Drüsen, eine Drüse am Leberhilus, Mesenterialdrüsen und nur sehr gering die beiderseitigen Axillardrüsen und die Drüsen unter dem Unterkiefer. Milz sehr stark geschwollen (6 : 3,2 : 1 cm), mit glatter, dunkelrotgrauer Oberfläche. Schnittfläche dunkelgraurot. Das Organ enthält verhältnismässig wenige graue Einzeltuberkel und etwas grössere confluente graue Tuberkelherde, aber keine gelben Nekrosen. Leber stark vergrössert, mit deutlicher Läppchenzeichnung, ist von sehr zahlreichen grauen Miliartuberkeln durchsetzt, im übrigen finden sich nur zwei kleine gelbe Nekrosen. In den Nieren ganz selten miliare Tuberkel. Lungen enthalten ziemlich zahlreiche graue Einzeltuberkel, welche in grösseren grauroten pneumonischen Bezirken liegen.

Möglicherweise ist hier zu einer an sich langsam verlaufenden Tuberkulose zuletzt eine stärkere allgemeine miliare Eruption hinzugekommen. Auch bei diesem Tier treten die grossen Nekrosen in Milz und Leber ganz zurück.

Am 27. IV. 98, also nach $20\frac{1}{2}$ Wochen, stirbt das mit einem Stück Leistendrüse von Meerschweinchen VI infizierte Tier. Impfstelle und Lymphdrüsen verhalten sich im wesentlichen wie beim vorigen Tier. Im Netz sind miliare Tuberkel sichtbar. Milz graurot, stark vergrössert, doch weniger wie beim vorigen Tier, enthält eine mässige Anzahl grauer Einzeltuberkel, sowie einige bis erbsengrosse confluente, buckelig vorspringende, weissgraue Tuberkelherde, keine grösseren gelben Nekrosen. Leber beträchtlich vergrössert, mit grauen Einzeltuberkeln und grösseren confluerten Tuberkelherden, ferner auch mit einer Anzahl hanfkorn- bis erbsengrosser gelbgrüner Nekrosen. Lungen mit ziemlich zahlreichen Einzeltuberkeln und mehreren bis über erbsengrossen confluerten tuberkulösen

Herden; von den letzteren zeigen einige im Centrum Verkäsung und Erweichung, sodass kleine mit Käseeiter gefüllte Cavernen gebildet sind. Das zwischen den tuberkulösen Herden liegende Lungenparenchym ist in grösster Ausdehnung, fast in der ganzen Lunge, fest, luftleer, rot hepatisiert.

Das Tier zeigt demnach 20^{1/2} Wochen nach der Impfung eine Allgemeintuberkulose, bei welcher die bekannten grösseren Nekrosen in der Milz fehlen, in der Leber nur verhältnismässig wenig entwickelt sind. Die käsige Erweichung in einzelnen tuberkulösen Lungenherden, welche sonst der gewöhnlichen Meerschweinchentuberkulose in der Weise nicht eigentümlich ist, hat sich wohl infolge der gleichzeitig vorhandenen terminalen Pneumonie entwickelt. Es starben um die gleiche Zeit eine ganze Anzahl Meerschweinchen in unseren Ställen an Pneumonie.

Als viertes starb von diesen Tieren das mit käsigem Eiter aus einer Leistendrüse von Meerschweinchen VI geimpfte am 3. VI. 98, also 27 Wochen nach der Infection. Section: An der Impfstelle R ein grosses Ulcus mit infiltrierten Rändern, welches von einer gelben Borke bedeckt ist. Nach Abziehen derselben liegt käsig eitrig Masse und graurotes Gewebe im Geschwürsgrund. Eine aufgebrochene Leistendrüse rechts enthält noch dicken käsigen Eiter, einige andere sind hanfkorn- bis erbsengross, graurot, mit spärlichen kleinen gelben Punkten auf Oberfläche und Durchschnitt (wohl verkäste Tuberkel). Die übrigen Lymphdrüsen im Bauch sowohl, wie in den Achselhöhlen und am Hals sind nicht erkrankt, nur die Bronchialdrüsen erbsengross, graurot, mit ganz spärlichen gelben Punkten. Milz stark vergrössert (5 : 2,8 : 0,8 cm), Oberfläche glatt, rotgrau, zeigt, wie die graurote blutreiche Schnittfläche, nur ganz wenig gelbe und graue miliare Tuberkel, keine grösseren Nekrosen. Nieren unverändert. Leber von normaler Gestalt und nicht deutlich vergrössert. Enthält eine nur geringe Zahl gelber und grauer miliarer Tuberkel auf Oberfläche und Durchschnitt; normale braunrote Organfarbe. Keine grösseren Nekrosen. Lungen zeigen nur wenige gelbe verkäste Herdchen, die nicht viel über stecknadelkopfgross, und soweit sie an der Oberfläche liegen, etwas narbig eingezogen sind. Ausserdem sind grosse Lungenbezirke luftleer, fest, graurot oder gelbbrot, pneumonisch infiltriert, von etwas körniger Schnittfläche, so dass nur ganz wenig lufthaltiges Lungengewebe übrig ist.

Das Tier hatte also 27 Wochen nach der Infection eine Allgemeintuberkulose von sehr geringer Intensität und auch bezüglich des Lymphdrüsen-systems von sehr geringer Ausdehnung. Die Pneumonie ist wahrscheinlich wie bei dem vorigen Tier, als terminale Complication zur Tuberkulose hinzugetreten. Die mikroskopische Untersuchung, welche bei Abschluss des Manuscriptes noch nicht ausgeführt werden konnte, wird feststellen müssen, ob die pneumonischen Veränderungen etwa nicht ebenfalls tuberkulöser Natur sind. An den Erkrankungen allein, welche nach der Section sicher als tuberkulös zu bezeichnen sind, wäre das Tier wohl noch nicht gestorben.

Das noch übrige, von Meerschweinchen VI aus mit einem Milztuberkel inficierte Tier war am 3. VI. 98, also 27 Wochen nach der Infection, noch am Leben. Das Ulcus an der Impfstelle war wieder überhäutet, aber die Narbe noch stark gerötet, erhaben, infiltriert, besonders an den Rändern; die Leistendrüsen waren rechts zum Teil erbsengross. Auch dieses Tier darf wohl sicher als positiv ausgefallene Impfung mit verlangsamtem Verlaufe gelten.¹⁾

¹⁾ Ist inzwischen am 10. VI. 98 gestorben, also 28 Wochen nach der

Kaninchen I von Versuchsreihe I, tuberkulös inficiert am 24. IV. 97, mit TR injiziert vom 15. V. 97 bis 24. VII. 97. Die verabreichten Dosen stiegen von 0,003 ccm bis zu 0,2 ccm TR; im ganzen sind 1,608 ccm TR gegeben worden (vgl. Tabelle S. 10 u. 11). Das Tier wird am 28. VII. 97 getötet, also $13\frac{1}{2}$ Wochen nach der Infection und nach $10\frac{1}{2}$ Wochen Behandlung.

Section 28. VIII. 97. Das Tier ist schwer, fett. Die Impfstelle an der Innenfläche des rechten Oberschenkel ist äusserlich weder sichtbar noch fühlbar. Nach Abziehen der Haut findet sich an der Stelle der Impfung das subcutane Bindegewebe etwas gerötet und verdickt, und es liegen dort zwei ganz flache, platte, schlaffe dünnwandige Säcke von der Grösse einer Linse bezw. eines silbernen Zwanzigpfennigstückes, welche mit weichen gelben Käsemassen gefüllt sind. Diese Säcke, deren dünne Wandung etwas gefaltet und geschrumpft ist, lassen sich durch einfachen Zug ohne Messer und Schere glatt aus ihrem bindegewebigen Lager herausziehen wie ein Atherombalg. Ein weiterer derartiger mit Käsemassen gefüllter, platter, schlaffer, dünnwandiger Sack etwa von der Grösse eines Markstückes liegt an der Innenfläche des rechten Oberschenkels etwas weiter nach oben gegen die Inguinalgegend zu; er zeigt ebenfalls eine buckelige, gerunzelte Oberfläche und lässt sich, wie die andern, ganz leicht aus dem Bindegewebe herausziehen. Leistendrüsen und Retroperitonealdrüsen nicht vergrössert, kaum auffindbar. Am Bauch subcutan 2 etwa hanfkorn-grosse ziemlich feste Knötchen, die wenig graugelben käsigen Eiter enthalten (Reste von Injectionsstellen). Milz von normaler Form und Grösse, langes dünnes Band. Oberfläche dunkelrotgrau, fein gerunzelt. Keine narbigen Einzierungen, keine Knötchen. Nieren ohne bes. Veränderungen. Leber von normaler Form, Grösse und braunroter Farbe. Oberfläche im allgemeinen glatt, mit nur ganz vereinzelt kleinen grubchenartigen Einsenkungen von Trichterform und etwa 1—2 mm Durchmesser. Ausserdem finden sich sowohl unter dem serösen Ueberzug wie im Innern der Leber selten kleine gelbe Knötchen, welche einigemal in Gruppen von zwei oder drei bei einander stehen. Einzelne dieser Knötchen sind deutlich verkalkt, mörtelartig. Lungen ohne mit blossen Auge erkennbare Herde, hellrot, lufthaltig.

Die spätere mikroskopische Untersuchung ergab Beschränkung der Tuberkulose auf die Impfstelle und die ihr benachbarten Abscesse, in den innern Organen nirgends Tuberkulose, nur in den Lungen Spuren. Die Leberherde waren Coccidienknoten. Näheres s. später.

Kaninchen II, von Versuchsreihe II, tuberkulös inficiert am 24. IV. 97, mit TR behandelt vom 26. V. 97 bis 4. VIII. 97. Die verabreichten Dosen stiegen von 0,01 ccm bis zu 0,48 ccm TR; im ganzen waren 2,915 ccm TR gegeben worden (vgl. Tabelle S. 11—13). Bei diesem Tier hatte sich während der TR-Behandlung, als bei dem in der gleichen Versuchsreihe mitbehandelten Kaninchen die Schwellung an der Impfstelle schon im Schwinden war, ein walnussgrosser fluctuierender durch eine Sackwand

Infection. Geringe Tuberkulose der Lymphdrüsen, Milz, Leber; dagegen sehr zahlreiche und grosse tuberk. Lungenherde, von welchen einige kleine Erweichungshöhlen (die Eiter und Luft enthalten) einschliessen. (Anm. bei der Correctur.)

abgekapselter Abscess an der Impfstelle gebildet, aus welchem bei Eröffnung mit dem Messer am 7. VII. 97 reichlich rötlichgrauer, käsiger Eiter abgelassen wurde. Dieser Eiter enthielt wenige, meist körnige, zum Teil auch etwas gequollene, verbreiterte Tuberkelbacillen mit hellen Vacuolen. Der entleerte Abscess schwand während der weiteren Behandlung, sodass am Schlusse derselben nichts mehr von ihm wahrzunehmen war. Am 17. X. 97 wurde das sehr kräftige, wohlgenährte Tier getötet. Tod 26 Wochen nach der Infection und nach einer Behandlung von 11 Wochen mit darauffolgender Pause von $10\frac{1}{2}$ Wochen.

Section 17. X. 97. Haut an der Impfstelle an der Innenfläche des rechten Oberschenkels glatt, keine Narbe zu finden. Subcutan findet sich zunächst das Gewebe direct unter der Gegend der Impfstelle unverändert, nur bei genauerem Suchen trifft man dicht nach hinten vom Ort der Impfung gegen die hintere Kante des Oberschenkels zu eine 5 mm lange und 2 mm. breite gelblichbräunliche Masse, bestehend aus kleinen ziemlich festen gelblichbraunen Bröckeln oder Knoten, in reactionslosem subcutanem Bindegewebe auf dem Muskel eingebettet. Es sind dies offenbar die geschrumpften und eingedickten Reste des incidierten Abscesses. Leistendrüsen beiderseits nicht vergrössert, im Fettgewebe der Leistenbeugen kaum auffindbar, ebenso die Retroperitonealdrüsen, Mesenterialdrüsen und die Drüsen an der Porta hepatis nicht vergrössert. Hoden auffallend klein, schlaff, ohne Herde. Milz ein langes schmales dünnes Band von normaler Grösse und Form, ohne makroskopische Veränderungen. Nieren ohne erkennbare Veränderungen. Leber im ganzen normal gestaltet und normal gross. An den scharfen Rändern der Lappen einige seichte Einziehungen ohne Serosaverdickung, die nicht sicher als pathologisch aufzufassen sind. Die Leberoberfläche ist im ganzen ebenfalls normal, bis auf einige (etwa 6) weissliche hirsekorn- bis stecknadelkopfgrosse Knötchen, von denen einzelne auch an den scharfen Rändern liegen. Diese weisslichgelben Knötchen sitzen jeweils in kleinen Einziehungen der Leberoberfläche. Die interlobulären Bindegewebszüge sind grauweiss und stechen auf der Oberfläche und auf dem Durchschnitt deutlich von dem rotbraunen Leberparenchym ab. Herz und Lungen normal, ohne erkennbare Herde, Bronchialdrüsen nicht vergrössert.

Die spätere mikroskopische Untersuchung erwies Beschränkung der Tuberkulose auf die Impfstelle; in den inneren Organen keine Tuberkulose, nur in der Lunge vielleicht Spuren.

Um die auf Residuen der Tuberkulose verdächtigen Teile des Tieres bezüglich der Anwesenheit virulenter Tuberkelbacillen zu prüfen, erhält ein Meerschweinchen eines der gelblichweissen Knötchen von der Leber und ein fast hanfkorngrosses Partikelchen von den Resten des Abscesses an der Impfstelle des getöteten Tieres am 17. X. 97 sofort nach der Section subcutan in eine Hauttasche an der Innenfläche des rechten Oberschenkels eingeschoben. Bei später vorgenommener mikroskopischer Untersuchung erwiesen sich die Leberherdchen von K. II als nicht tuberkulöse eigenartige Leberzellnekrosen, so dass hier für die Impfung bloss die Abscessreste von der Impfstelle in Betracht kommen. Das geimpfte Meerschweinchen wird am 14. XI. 97, also nach 4 Wochen, tot in seinem Käfig gefunden. Die Section ergab keine Tuberkulose, sondern als Todesursache wahrscheinlich eine Darmerkrankung (durch ungeeignetes Futter?). An der Impfstelle, welche äusserlich nicht mehr wahrnehmbar war,

fand sich subcutan das Impfstück in Gestalt eines gelblichbräunlichen kleinen rundlichen Bröckels dem Muskel ziemlich lose aufliegend und gänzlich reactionslos eingeheilt. Die Leistendrüsen waren rechts nicht geschwollen, auch sonst nirgends im Körper Drüsenschwellungen oder andere Anzeichen von Tuberkulose vorhanden. Bei der mikroskopischen Untersuchung einer grösseren Anzahl von Schnitten durch den Impfbröckel und seine Umgebung fanden sich an einer einzigen Stelle des Impfstückes selbst 3 körnige Tuberkelbacillen, die wohl als abgestorben mit eingeführte Bacillen zu betrachten sind, da sonst von Tuberkelbacillen, geschweige denn von einer Vermehrung derselben weder in dem Impfstück noch in dessen Umgebung etwas wahrzunehmen war. Diese Impfung muss demnach als negativ ausgefallen betrachtet werden, da innerhalb 4 Wochen mindestens an der Impfstelle eine Vermehrung der Bacillen hätte nachweisbar sein müssen.

Die Sectionsbefunde der zwei tuberkulös inficierten, mit TR behandelten Kaninchen, die von Versuchsreihe I und II übrig blieben, werden später bei Besprechung der Versuche über Erwerbung von Immunität gegen Tuberkulose wiedergegeben, da diese beiden Tiere noch zu anderweitigen Versuchen verwandt wurden.

I. Versuche an Meerschweinchen.

Der auffallende Unterschied, welcher in den vorstehenden Sectionsbefunden zwischen den behandelten Meerschweinchen und Kaninchen hervortritt, macht eine getrennte Besprechung der beiden Arten von Versuchstieren erforderlich.

1) Heilversuche mit TR an tuberkulös inficierten Meerschweinchen.

Aus unseren Sectionsprotokollen geht als wichtigstes Facit ohne allen Zweifel hervor, dass es uns nicht gelungen ist beim Meerschweinchen durch eine TR-Behandlung, welche sich möglichst den kurzen KOCH'schen Angaben anzuschliessen suchte, auch nur annähernd einen Zustand hervorzurufen, welcher in anatomischer und bacteriologischer Hinsicht als eine Heilung der Tuberkulose bezeichnet werden könnte.

Ob KOCH selbst thatsächliche definitive Ausheilungen der experimentellen Meerschweinchentuberkulose durch TR erreicht hat, geht aus seinen eigenen Angaben nicht sicher hervor; es bleibt dort unentschieden, ob in den (im Eingang dieser Arbeit S. 5 erwähnten) regressiv veränderten Organen noch Tuberkulose steckte. KOCH berichtet weder über das mikroskopische Aussehen dieser Organe, noch über den Ausfall etwaiger mit ihnen angestellter Uebertragungsversuche; auch nicht über Lebensdauer und Todesursache der nachbehandelten tuberkulösen Tiere.

Von unseren Tieren ist auch das Meerschweinchen VI, welches während seiner siebenmonatlichen Lebenszeit nach der tuberkulösen Infection einer zweimaligen intensiven Behandlungsperiode unterworfen

worden war, alles andere eher als „geheilt“ von seiner Tuberkulose, und ebensowenig kann man bei den in früherer Zeit nach der Infection und Behandlung zur Section gekommenen Tieren von einer Heilung sprechen. Alle tragen sie in den Lymphdrüsen, der Milz, der Leber, in den Lungen, einige auch in den ja meist beim Meerschweinchen gering beteiligten Nieren und in den Hoden deutlich die Producte des tuberkulösen Krankheitsprocesses, und zwar bleibt sowohl die weite Ausbreitung der Tuberkulose im Körper, welche z. B. von der Impfstelle am Oberschenkel aus bei den in späterer Zeit der Behandlung secierten Tieren, wie gewöhnlich, so ziemlich das ganze System der Lymphdrüsen auch auf der entgegengesetzten Körperseite bis zu den Halslymphdrüsen ergriff, als auch die Reichlichkeit der tuberkulösen Krankheitsproducte in den einzelnen Organen, wenn man vom Zurücktreten der grösseren Nekrosen in Milz und Leber absieht, bei einzelnen Tieren nicht hinter dem zurück, was man bei unbehandelten mit virulenten Tuberkelbacillen geimpften Meerschweinchen zu sehen gewohnt ist. Andererseits sind freilich auch mancherlei deutliche Eigenartigkeiten und Unterschiede in der Erscheinungsform der, sagen wir kurz, TR-Tuberkulose gegenüber der gewöhnlichen zu beobachten, worauf weiter unten eingegangen werden soll.

Das TR war somit in meinen Versuchen beim Meerschweinchen nicht imstande, obgleich schon $1\frac{1}{2}$ —2 Wochen nach der Infection mit steigenden Dosen begonnen wurde, die Ausbreitung der Tuberkulose über den Körper einzudämmen und zurückzuhalten, und es scheint auch, dass es nicht einmal zeitlich eine wesentliche Verlangsamung dieser Ausbreitung herbeizuführen vermochte. Denn während bei dem von mir benutzten Infectionsverfahren bei Beginn der Behandlung $1\frac{1}{2}$ —2 Wochen nach der Infection (vgl. Controllmeerschweinchen A) die noch geringen tuberkulösen Veränderungen in den Lymphdrüsen noch auf die Leistendrüsen und im übrigen auf die Milz beschränkt waren, zeigte schon Meerschweinchen I, stark 4 Wochen nach der Infection und nach etwa dreiwöchentlicher Behandlung mit 8 Injectionen bis zu 0,075 ccm TR, eine intensive (mikroskopisch controllierte) Entwicklung der Tuberkulose in den Leistendrüsen, Retroperitonealdrüsen, der Milz, Leber und Lunge und stand darin wohl kaum hinter einem unbehandelten Tier mit gleicher Krankheitsdauer zurück. Aehnliches gilt im grossen und ganzen bezüglich der Ausbreitung der tuberkulösen Producte für die $10\frac{1}{2}$, 11, $12\frac{1}{2}$ und $14\frac{1}{2}$ Wochen nach der Infection untersuchten Tiere (Meerschweinchen II—V), allerdings mit gewissen Einschränkungen, da bei diesen Tieren sich doch nicht ganz unbedeutende Abweichungen (s. später) von der gewöhnlichen Beschaffenheit tuberkulöser Meerschweinchenorgane constatieren liessen, die zum Teil wenigstens auf einen langsameren, leichteren Verlauf der Erkrankung hindeuten. Aber selbst das $31\frac{1}{2}$ Woche nach der Infection am Leben erhaltene, zweimal behandelte Meerschweinchen VI, bei welchem die Abweichungen von gewöhnlicher

Tuberkulose am meisten hervortraten, enttäuschte doch noch durch die allgemeine Ausbreitung, sowie durch die stellenweise intensive Ausbildung der tuberkulösen Herde; besonders die Lymphdrüsenanschwellungen, welche bei keinem der Versuchstiere geschwunden oder auch nur auffallend klein waren, erreichten bei diesem Tiere eine Mächtigkeit, wie kaum bei einem anderen.

Somit steht eines fest schon nach den makroskopischen Sectionsbefunden: ein glatter Schwund, eine Resorption der tuberkulösen Gewebsmassen mit darauffolgender Bildung einfacher fibröser Narben an ihrer Stelle, wie man eine solche vielleicht nach den Mitteilungen KOCH's über die Schrumpfung in Milz und Leber der behandelten tuberkulösen Tiere hätte erwarten können, ist bei meinen Versuchstieren durch die TR-Behandlung nicht erreicht worden; auch ist nicht etwa das tuberkulöse Gewebe durch „Abkapselung“ vom Körper abgeschieden worden, d. h. nach vorherigem Absterben und vielleicht nach eingetretener Verkalkung als nunmehr indifferenter Fremdkörper von einfachem Narbenbindegewebe eingeschlossen worden. Solche Vorgänge, wenn sie zustande kämen, wären als eine thatsächliche Heilung der Tuberkulose zu bezeichnen; es bliebe nach vollständiger Vernarbung der tuberkulösen Herde dann der Regenerationsfähigkeit des Parenchyms der einzelnen Organe überlassen, den durch die Krankheitsherde erlittenen Verlust an Organparenchym wieder zu ersetzen, im Laufe der Zeit die narbigen Veränderungen möglichst auszugleichen und so eine möglichst ideale, den normalen Zuständen nahekommende Heilung zu schaffen. Eine derartige Ausheilung hat aber für ihr Zustandekommen eine unumstößliche Voraussetzung: sie kann nur eintreten, wenn die Tuberkelbacillen im tuberkulösen Gewebe auf irgend eine Weise an ihrer Vermehrung gehindert, unwirksam gemacht und schliesslich abgetötet werden. So lange lebens- und vermehrungsfähige virulente Bacillen im Gewebe vorhanden sind, ist eine solche wirkliche Heilung nicht möglich. Nach KOCH's Angaben kommt dem TR gerade eine bacteriell immunisierende Wirkung zu, also eine solche, welche die Tuberkelbacillen im Körper an der Vermehrung verhindert, zum Absterben und zur Resorption bringt. Dass durch unsere vorsichtige und doch recht intensive Behandlung mit TR beim Meerschweinchen diese Abtötung der Bacillen gelungen, ist schon nach den Sectionsbefunden sehr unwahrscheinlich.

Gewissheit darüber, dass die tuberkulösen Producte der mit TR behandelten Meerschweinchen noch lebens- und infectionsfähige Tuberkelbacillen enthielten, lieferten die Impfexperimente, welche mit verschiedenen erkrankten Organteilen dieser Tiere an Meerschweinchen ausgeführt wurden. Die betr. Versuche, welche vorne in den einzelnen Versuchsprotokollen eingehender erwähnt sind, finden sich in beifolgender Tabelle übersichtlich zusammengestellt.

Nummer des ge- impften Meerschweinchens	Von welchem der mit TR behandel- ten tuberkulösen Meerschweinchen stammt das Impf- material? Gesamtmenge des diesem Tiere gegebenen TR	Art des Impfmateri- als	Dauer der Impf- tuberkulose und Todesart des Impf- tieres	Sektionsbefund des Impftieres
1	M II, mit 0,787 ccm TR	Lebertuberkel.	nach 4 $\frac{1}{2}$ Wochen gestorben.	Beginnende Allge- meintuberku- lose. Todesur- sache ist nicht die Tuberkulose, sond. vielleicht eine Darmerkran- kung.
2	M IV, mit 2,16 ccm TR	Milztuberkel.	nach 18 Wochen gestorben.	{Allgemeintuber- kulose von ge- ringer Intensi- tät.
3	"	Käseeiter aus ei- ner Leistendrüse.	nach 28 Wochen gestorben.	
4	M V, mit 3,617 ccm TR	Lebertuberkel.	nach 2 Wochen gestorben.	Locale Impftuber- kulose u. Tuber- kulose der Lei- stendrüsen. To- desursache: Darmerkrankung (durch ungeeig- netes Futter?)
5	M VI, nach 2,74 ccm TR (nach erster Behand- lung)	Käseeiter aus ei- ner incidierten erweich. Lymph- drüse.	nach $\frac{1}{2}$ Jahr ge- tötet.	Sehr geringfügige Allgemeintuber- kulose; Impfge- schwür überhäu- tet.
6	"	"	nach über 8 Mo- naten noch am Leben, tuberku- lös.	
7	M VI, nach 4,525 ccm TR	Lebertuberkel.	nach 10 $\frac{1}{2}$ Wochen getötet.	Sehr geringgra- dige Allgemein- tuberkulose.
8	"	Lebertuberkel.	nach 20 Wochen gestorben.	Allgemeine Tuber- kulose ohne grös- sere Nekrosen in den inneren Or- ganen.

Nummer des ge- impften Meerschweinchens	Von welchem der mit TR behandel- ten tuberkulösen Meerschweinchen stammt das Impf- material? Gesamtmenge des diesem Tier gegebenen TR	Art des Impfmaterials	Dauer der Impf- tuberkulose und Todesart des Impf- tieres	Sectionsbefund des Impftieres
9	M VI, nach 4,525 ccm TR	Solides Stück aus einer erkrankten Leistendrüse.	nach 20 ¹ / ₂ Wochen gestorben.	Mässige Allgem.- Tuberkulose, da- neben frische Pneumonie.
10	„	Käseeiter aus ei- ner erweichten Leistendrüse.	nach 27 Wochen gestorben.	Allgemeintuber- kulose von sehr geringer Inten- sität und im Lymphdrüsensy- stem auf die Lei- stendrüsen und Bronchialdrüsen beschränkt. Pneumonie.
11	„	Milztuberkel	nach 28 Wochen gestorben	Allgemeine Tuber- kulose, in Milz, Leber u. Lymph- drüsen gering- fügig, in den Lungen stärker, Impfgeschwür überhäutet.

In sämtlichen 11 Versuchen, bei welchen Meerschweinchen mit erkrankten Organteilen von TR-Tuberkulose der behandelten Meerschweinchen subcutan infiziert wurden, hat diese Impfung zur Entwicklung einer Tuberkulose des Impftieres geführt, und zwar jeweils nicht nur zu einer localen Impftuberkulose, sondern, wofern nicht die Tiere sehr frühzeitig an intercurrenten Krankheiten starben (z. B. Nr. 4), zu Allgemeintuberkulose.

Eine Abtötung der Tuberkelbacillen hat also durch das TR bei unseren Versuchen nicht stattgefunden, und es kommt diesen Experimenten deswegen um so mehr Bedeutung zu, als die meisten gerade mit dem Impfmateriel von solchen behandelten Tieren angestellt wurden, welche die grössten TR-Dosen erhalten hatten (besonders mit M. VI nach der zweiten Behandlung, Tabelle Nr. 7—11), und somit am besten eine etwaige Beeinflussung der Bacillen durch die Be-

handlung klarlegen mussten. Vorweg sei hier bemerkt, dass sich auch mikroskopisch bei allen meinen mit TR behandelten Versuchstieren noch Tuberkelbacillen in den Krankheitsherden nachweisen liessen.

Andererseits geht aber aus diesen secundären Impfversuchen doch hervor, dass die TR-Behandlung insofern eine Wirkung auf die Tuberkelbacillen ausübte, als diese Impftuberkulose, welche nach Infection mit TR-Tuberkulose entsteht, einen ausserordentlich langsamen Verlauf nimmt und auch in den inneren Organen selbst nach halbjähriger Dauer noch eine recht geringe Intensität der Entwicklung zeigen kann. Lassen wir die ganz früh an anderen Erkrankungen verstorbenen Tiere (Nr. 1 u. 4) aus dem Spiel, so zeigt z. B., wie vorne aus den Versuchsprotokollen zu ersehen ist, das nach $10\frac{1}{2}$ Wochen getötete Tier Nr. 7 nur auffallend geringe tuberkulöse Veränderungen, und die anderen gegen $\frac{1}{2}$ Jahr oder noch länger lebenden Tiere boten ebenfalls eine verhältnismässig leichte Erkrankung, bei der neben geringer Entwicklung der tuberkulösen Herde wieder das Zurücktreten oder gänzliche Fehlen der sonst bei gewöhnlicher (nicht behandelter) Meerschweinchentuberkulose vorkommenden Nekrosen in Leber und Milz auffallend war. In der Leber dieser Tiere vermisste man meist die hochgradige diffuse Erkrankung des ganzen baumförmig verzweigten interstitiellen Bindegewebes, welche bei gewöhnlicher Meerschweinchentuberkulose entwickelt zu sein pflegt; hier waren dagegen in solchen Fällen auch mikroskopisch nur einzelne nicht confluente Tuberkelherde vorhanden, zwischen welchen wieder normale interlobuläre Züge lagen. Erinnern wir uns, dass die nach subcutaner Impfung mit stark virulentem Material eintretende Allgemeintuberkulose der Meerschweinchen im allgemeinen etwa in 3 Monaten, oder etwas früher oder später, tödlich verläuft, und dass durch die Tuberkelbacillenreincultur, welche zur Infection der mit TR behandelten Meerschweinchen verwandt worden war, ein nicht behandeltes Controllmeerschweinchen innerhalb 13 Wochen unter den Erscheinungen der schwersten Allgemeintuberkulose getötet wurde, so weist uns die weit langsamer und viel geringer entwickelte secundäre Tuberkulose, welche nach Verimpfung von TR-Tuberkulose eintrat, daraufhin, dass die Tuberkelbacillen im Körper der behandelten Meerschweinchen eine Aenderung ihrer biologischen Qualitäten erfahren haben, und zwar eine Abschwächung ihrer Virulenz. Hierin ist jedenfalls ein bedeutsamer Effect der TR-Behandlung zu erblicken, der im Sinne einer Heilwirkung zu deuten ist, wenn er auch bei unseren Versuchen am Meerschweinchen zu keinen praktischen Heilerfolgen geführt hat. Immerhin ist die Abschwächung der Tuberkelbacillen als der erste Schritt auf dem Wege zu bezeichnen, den KOCH selbst für die Wirksamkeit seines Mittels angegeben hat, und an dessen Ziel die von KOCH dem Mittel zugeschriebene bakterielle Immunisierung, die Abtötung der Bacillen im Körper, steht. Und es eröffnet sich zugleich theoretisch die Perspective,

dass es gelingen könnte bei Organismen, in welchen infolge von nicht allzuhoher Empfänglichkeit für Tuberkulose die Erkrankung einen weniger rapiden Verlauf nimmt als beim Meerschweinchen, durch eine geeignete Behandlung mit TR oder einem vielleicht noch verbesserten Mittel diese Abschwächung der Bacillen bis zur Aufhebung ihrer Vermehrungsfähigkeit zu treiben, worauf dann weiterhin, immer unter Mitwirkung der Körperzellen, ihre thatsächliche Abtötung, Resorption, ihr völliges Verschwinden aus dem Körper folgen könnte. Erst wenn dieses Ziel erreicht ist, und wenn die Körperzellen diese Behandlung, sei sie nun mit TR oder mit irgend einem anderen, vielleicht in gewissen Beziehungen stärkeren, erfolgreichen Gifte (BEHRING¹⁾) oder auf dem Wege der Serumtherapie vorgenommen, so gut ertragen haben, dass sie nun noch die durch die Erkrankung (und vielleicht durch die Behandlung) gesetzten Gewebsschädigungen wieder zu reparieren im stande sind, — erst dann wäre eine thatsächliche Heilung der Tuberkulose erreicht.

Man könnte vielleicht einwerfen, dass der langsame Verlauf der Tuberkulose nach Infection mit TR-Tuberkulose davon herrühre, dass mit den Impfstück nur wenig lebensfähige Tuberkelbacillen übertragen werden. WYSSOKOWITSCH hat gezeigt und es ist vielfach von anderen Forschern bestätigt worden, dass die Impftuberkulose um so langsamer verläuft, je weniger Tuberkelbacillen eingebracht worden sind. Wenn auch nicht in Abrede gestellt werden soll, dass die in den tuberkulösen Organstückchen vorhandene geringere Bacillenmenge (im Vergleich zu einem Reinculturbröckel) etwas zur Verlangsamung des Krankheitsverlaufes beigetragen haben mag, so ist anderseits doch die Verlaufszeit dieser secundären Impftuberkulose bei einer Anzahl der Tiere länger, als dass man nicht annehmen müsste, es hätte unterdessen auch eine geringere Menge hochvirulenter Tuberkelbacillen zu ausgiebiger Vermehrung im Körper und zur Production einer schweren Allgemeyntuberkulose längst Zeit finden müssen. Und ferner ist zu erwidern, dass das von den mit TR behandelten Tieren stammende tuberkulöse Impfmateriel nach mikroskopischer Untersuchung im ganzen nicht ärmer an Tuberkelbacillen war, als es bei unbehandelten Meerschweinchen in den späteren Stadien der Tuberkulose zu sein pflegt, in welchen, wie auch R. KOCH betont, eine starke Verminderung der mikroskopisch nachweisbaren Bacillen einzutreten pflegt. Vielmehr enthielten z. B. die Organe und der auch zur Impfung benützte käsige Eiter der Leistendrüsen bei M. IV gar nicht wenige, die inneren Organe sogar auffallend reichliche Tuberkelbacillen, und gerade von den beiden von M. IV aus inficierten Meerschweinchen (Nr. 2 u. 3) zeichnete sich eines durch einen ausserordentlich langsamen Verlauf der Tuberkulose aus.

¹⁾ BEHRING, Deutsche medic. Wochenschrift, 1898, Nr. 5.

Wollte man weiterhin gegen die Annahme der durch TR im Organismus erzeugten Virulenzverminderung der Tuberkelbacillen einwenden, dass die Impfstücke der TR-Tuberkulose meist abgetötete und nur aussergewöhnlich wenig lebensfähige virulente Bacillen enthalten haben, so wäre diese Abtötung besonders vieler Bacillen doch wieder nur als eine Folge der TR-Behandlung zu betrachten.

Wenden wir uns nun zu den andern Besonderheiten der TR-Tuberkulose, so ist in erster Linie als Folge einer günstigen Einwirkung des TR der Umstand zu verzeichnen, dass ein mit stark virulenten Tuberkelbacillen infiziertes Meerschweinchen (M VI) durch die TR-Behandlung 7 Monate am Leben erhalten wurde. Nach KITASATO sterben Meerschweinchen, die mit hochvirulenten Tuberkelbacillen „richtig“ geimpft werden (gemeint ist offenbar mit subcutaner Injection, die K. am Bauch macht), ausnahmslos innerhalb ungefähr 11 Wochen nach der Impfung an Tuberkulose; gelingt es die Tiere länger lebend zu erhalten, so liegt darin nach K. ein Heilerfolg. Wenn ich auch den zeitlichen Ablauf der Erkrankung bei diesen Tieren vielleicht als einen weniger streng datungemässen betrachten und je nach der Individualität etwas mehr Spielraum annehmen, überhaupt weniger dem Schematismus und Dogmatismus in Sachen der „correct angelegten Impftuberkulose“ (SPENGLER¹⁾) huldigen möchte, so zeigt doch Meerschweinchen VI mit 31½ Wochen gegenüber den 13 Wochen unseres unbehandelten Kontrolltieres eine sehr erheblich verlängerte Lebenszeit. Dass dieses Tier gleichwohl von einer wirklichen Heilung der Tuberkulose weit entfernt war, dass vielmehr Ausbreitung und Intensität der Tuberkulose bei demselben, von gewissen Einschränkungen abgesehen, der gewöhnlichen Meerschweinchentuberkulose nahe stand, und dass in seinen tuberkulösen Geweben noch lebensfähige Tuberkelbacillen, wenn auch solche von verminderter Virulenz, enthalten waren, ist oben erwähnt worden.

Da wir ausserdem, wie bemerkt, nicht annehmen können, dass das TR eine wesentliche Verlangsamung in der Ausbreitung der Tuberkulose über den Körper erzeugte, so ist wohl die Annahme zutreffend, dass das Präparat nach erfolgter tuberkulöser Infection derjenigen Organe, welche auch ohne TR befallen zu werden pflegen, durch die nach höheren Dosen nunmehr zur Geltung kommende Abschwächung der Tuberkelbacillen einen gewissen stationären Zustand oder ein doch nur äusserst langsames Weiterschreiten der Tuberkulose bewirkt, während dessen einerseits die bekannten grossen Nekrosen der Leber und Milz nicht zur Ausbildung kommen, anderseits sich vielleicht mancherlei reactive, im Sinne einer Heilung wirkende Processe von

¹⁾ SPENGLER, Zeitschrift für Hygiene u. Infectiönskr., Bd. 26, Heft 2, S. 324.

Seiten der Körpergewebe allmählich immer mehr Geltung zu verschaffen vermögen. Die nachgewiesene Abschwächung der Tuberkelbacillen erklärt hinreichend, dass sich im Gefolge der TR-Behandlung solche reactiven histologischen Vorgänge, welche auf eine Heilung der Tuberkulose hinzuwirken geeignet sind, jetzt in gewissen Grenzen entfalten können, — um so mehr, je mehr die Tuberkelbacillen im Gewebe ihre Vermehrungsfähigkeit, ihre Virulenz einbüßen. Die beträchtliche Hebung des allgemeinen Ernährungszustandes, welche Meerschweinchen VI nach seiner ersten Behandlungsperiode zeigte, darf wohl als eine Folge einer gewissen Besserung der tuberkulösen Erkrankung aufgefasst werden, welche dieselbe zufolge der verminderten Virulenz der Bacillen und durch die daraufhin zur Geltung kommenden reparatorischen Vorgänge in den Geweben erfuhr.

Als eine unter Einfluss des TR zu stande kommende Heilwirkung möchte ich die Schliessung und Vernarbung der grossen Ulcera an den Impfstellen auffassen, welche bei dem am längsten behandelten Versuchstiere, dem Meerschweinchen VI vollständig, bei Meerschweinchen IV und V bis auf eine ganz minimale (mikroskopische) Stelle zustande gekommen war. Ich kann mich, wenigstens für das von mir angewandte Infectionsverfahren unter Anwendung stark virulenter Reincultur, nicht der Ansicht von CZAPLEWSKI und ROLOFF¹⁾ anschliessen, dass bei gewöhnlicher nicht behandelter Meerschweinchentuberkulose die Impfstellen ebenfalls heilen sollen. Spontane Rückbildung der Impfstelle, wenigstens Abflachung derselben, Schliessung und Ueberhäutung des Impfgeschwürs, habe ich freilich auch in vereinzelten Fällen gesehen, aber es handelte sich dabei nicht um Meerschweinchen, die einer Infection mit stark virulenten Tuberkelbacillen mit dem bekannten raschen Verlaufe erlagen, sondern um solche, die mit abgeschwächten Bacillen aus den Organen der mit TR behandelten Tiere inficiert worden waren und daher auch einen bedeutend längeren Krankheitsverlauf zeigten (vgl. Tabelle S. 38 Nr. 5, 6 u. 11). Ich glaube auch, dass die Erfahrungen der meisten Forscher nicht für die Anschauung der genannten beiden Autoren sprechen werden; so führt z. B. R. KOCH²⁾ das spurlose Verschwinden der Impfstellen bei Versuchen über die Immunität der mit TR vorbehandelten Meerschweinchen ausdrücklich als eine Wirkung der erlangten Immunität an; und auch in anderen Arbeiten, z. B. bei NIEMANN³⁾, findet sich die Angabe, dass die Impfstellen beim Meerschweinchen nicht spontan heilen. Jedenfalls dürften solche Spontanheilungen bei stark virulenter Infection eine Ausnahme sein, während bei unseren behan-

¹⁾ CZAPLEWSKI u. ROLOFF, Arbeiten aus dem patholog. Institut zu Tübingen 1894, Bd. II, Heft 1.

²⁾ R. KOCH, Deutsche medic. Wochenschr. 1897, Nr. 14.

³⁾ NIEMANN, ref. Centralbl. für Bact. 1897, Bd. 21, S. 373.

delten Tieren die Einleitung von Heilungsprocessen und bei den länger behandelten die wirkliche Ueberhäutung und Schliessung des Ulcus als die Regel bezeichnet werden darf.

Ich möchte die Heilung der Impfgeschwüre um so eher auf Rechnung des TR schreiben, weil gerade bei den behandelten Tieren die Ulcera während einer gewissen Periode der Behandlung zunächst eine so starke Ausdehnung (manchmal bis fast zu Markstückgrösse) gewannen, wie sie bei nicht behandelten Tieren am Oberschenkel gewöhnlich nicht erreicht zu werden pflegt, und weil dann fernerhin doch die Heilung der Ulceration bei meinen Tieren noch während der TR-Behandlung erfolgte, und zwar gerade während der Darreichung der hohen Dosen, — im Gegensatz zu den Beobachtungen von CZAPLEWSKI und ROLOFF bei dem alten Tuberkulin, welche dort die Heilung der Impfstellen erst nach der Behandlung eintreten sahen.

Die auf S. 16 u. 17 berichteten Veränderungen an den Geschwüren sprechen deutlich dafür, dass sich unter dem Einfluss des TR eine Art Reinigung der Ulcera durch Auflösung, Eintrocknung und Abstossung der tuberkulösen Gewebs- und Käsemassen vollzieht, worauf dann gewöhnliches graurotes Granulationsgewebe das Geschwür auskleidet. Es ist sehr wahrscheinlich, dass bei dieser Umwandlung des tuberkulösen Ulcus, welche zur Schaffung eines gewöhnlichen gutartigen heilfähigen Geschwürs tendiert, die Entzündungsprocesse der localen TR-Reaction eine Rolle spielen, und solchen localen, auf die TR-Wirkung zu beziehenden Entzündungsprocessen mag anderseits auch die besondere Grössenentwicklung zugeschrieben werden, welche anfänglich die Ulcerationen bei einigen unserer länger behandelten Tiere erreichten. Hatte sich dann einmal die Reinigung und gutartige Umwandlung (unter gleichzeitiger Vergrösserung) in den mittleren freiliegenden Teilen des Geschwürsbodens vollzogen, dann konnte sich das Ulcus nach wochenlangem Bestehen, auch wenn es sehr gross geworden war, mit einem Male recht rasch, innerhalb von $1\frac{1}{2}$ —2 Wochen zusammenziehen, sich ganz überhäuten und in eine flache, weisse, anscheinend reizlose Narbe verwandeln. Weniger leicht vollzog sich begreiflicher Weise die Ausstossung des unter den überhängenden infiltrierten Geschwürsrändern sitzenden tuberkulösen Gewebes. Hier blieben, wie die mikroskopische Untersuchung lehrte, Tuberkel mit Bacillen sitzen, sodass die Ueberhäutungen doch nur scheinbare Heilungen waren.

Das Verschwinden der Impfgeschwüre steht im Einklang mit den guten Erfolgen, welche die Mehrzahl von Beobachtern bei der TR-Behandlung des Lupus beim Menschen zu verzeichnen haben. Die günstigen Bedingungen, welche an der äusseren Haut für die Eliminierung der tuberkulösen Produkte bestehen, sind jedenfalls ausschlaggebend für die Möglichkeit einer verhältnismässig prompten Heilwirkung des TR an dieser Stelle.

Freilich giebt die Wiederherstellung der epidermoidalen Decke keine Garantie dafür, dass auch in der Tiefe die Tuberkulose völlig ausgeheilt ist, wie sich aus dem Befund bei Meerschweinchen IV ergibt, welches unter der ganz flachen Narbe noch einen kleinen mit blossem Auge sichtbaren käsigeitrigen Herd in Cutis und Subcutis hatte, und die mikroskopische Untersuchung der übrigen „Heilungen“ entlarvte dieselben als nur scheinbare (s. später). So wird sich auch für den Lupus erst im Laufe der Zeit herausstellen müssen, ob die als Heilungen nach TR-Behandlung verzeichneten Fälle doch vielleicht rückfällig werden, was nach einzelnen Berichten schon vorgekommen zu sein scheint.

Als einen weiteren Unterschied der TR-Tuberkulose gegenüber der unbehandelten Meerschweinchentuberkulose kann ich in Uebereinstimmung mit R. KOCH das Fehlen der grösseren nekrotischen Herde anführen, welche bei unbehandelten Tieren in reichlicher Anzahl und oft in beträchtlicher Grösse in der Leber und in der Milz vorkommen und besonders dem ersteren Organe das bekannte marmorierte Aussehen verleihen. Bei dem erst kurze Zeit behandelten Meerschweinchen I waren noch einzelne kleine derartige Nekrosen in der Leber zu sehen, bei den Tieren aus späterer Zeit fehlten diese Herde in den beiden Organen bis auf Spuren ganz. Man darf in diesem Umstande wohl auch eine Beeinflussung der Tuberkulose durch das TR in günstigem Sinne erblicken. Ich komme auf die Bedeutung dieser Nekrosen noch im histologischen Teile dieser Untersuchungen zurück.

Ferner ist hervorzuheben, dass in den meisten ergriffenen Organen bei der TR-Tuberkulose Erscheinungen zur Beobachtung kommen, welche darauf hindeuten, dass gewisse Processe im Organbindegewebe sich in etwas anderer Weise abspielen, als bei der gewöhnlichen Meerschweinchentuberkulose.

Genaueren Einblick in diese Dinge wird selbstverständlich erst die mikroskopische Untersuchung der Organe geben, doch lässt sich schon nach unseren Sectionsbefunden besonders deutlich in der Leber erkennen, dass die nur zumteil auf Entwicklung eigentlicher Tuberkel beruhende Verbreiterung der interstitiellen Bindegewebszüge bei den behandelten Tieren unter dem Einfluss des TR eine ungewöhnlich starke Entwicklung erfährt, die zu Erkrankungsformen der Leber führt, welche mit blossem Auge betrachtet von der gewöhnlichen Lebertuberkulose sehr verschieden erscheinen. So zeigte vor allem Meerschweinchen III (nach einer Behandlung von $9\frac{1}{2}$ Wochen) ein mit colossaler Schwellung verbundenes Aussehen der Leber, welches viel eher an eine hypertrophische Lebercirrhose erinnerte und von der gewöhnlichen ebenfalls stark, doch im allgemeinen nicht so excessiv geschwollenen tuberkulösen Meerschweinchenleber vor allem des-

wegen abwich, weil isolierte tuberkulöse Knötchen oder Gewebszüge oder gar Nekrosen nur unsicher zu erkennen und die Grenzen zwischen Lebergewebe und dem interstitiellen Gewebe, sowie die Läppchenzeichnung sehr undeutlich und verwischt waren.

Später geht offenbar diese Volumsvermehrung des interstitiellen Bindegewebes zurück, und es tritt die auch von Koch in seinem anatomischen Berichte erwähnte narbige Retraction und Schrumpfung ein.

Man muss sich übrigens hüten, bei der tuberkulösen Meerschweinchenleber und auch bei der Milz jede Bildung von Furchen und Einsenkungen ohne weiteres als eine Schrumpfung aufzufassen. Schon die normale Meerschweinchenleber zeigt auf der Unterfläche der einzelnen Lappen Furchen und Rinnen, welche, wenn die Leber tuberkulös erkrankt, während des Stadiums der stärksten Schwellung (ohne Behandlung) sehr beträchtlich vertieft sein können, ohne dass man dort wohl von einer Schrumpfung reden könnte. Solche Furchen entsprechen der Insertion stärkerer interstitieller Bindegewebszüge an der GLISSON'schen Kapsel der Oberfläche. Wenn nun durch die tuberkulöse Wucherung und, wie wir sehen werden, durch gleichzeitige Regenerationsversuche von Seiten des Lebergewebes die zwischen solchen Furchen liegenden Bezirke an Volumen zunehmen, so wölben sie sich buckelig vor, wodurch dann die durch die stärkeren Bindegewebszüge zurückgehaltenen Furchen und Falten beträchtlich vertieft werden.

Dass aber bei der TR-Tuberkulose auch wirkliche Schrumpfung der Leber vorkommt, halte ich nach meinen Befunden für sicher, zumal sich auch an der Vorderfläche der Leberlappen, wo die normalen Furchen jedenfalls geringfügig sind, Bildung von narbigen Einziehungen und Höckern findet, und zwar in einem Stadium starker Verminderung des vorher manchmal so colossal vermehrten Lebervolums. Dieser Rückgang der Schwellung ist schon bei Meerschweinchen IV eingeleitet; mit demselben werden dann die Farbenunterschiede und Grenzen zwischen Leberparenchym einerseits und dem interstitiellen Bindegewebe nebst den tuberkulösen Knötchen anderseits, ferner auch die Läppchenzeichnung überhaupt wieder deutlich. Schon Meerschweinchen IV zeigt nur noch eine mässige Vergrösserung des Organs, und das zweimal behandelte lange überlebende Meerschweinchen VI zeigt eine Leber, welche neben deutlichen Erscheinungen der Schrumpfung doch die Grösse und im grossen und ganzen auch die Form des normalen Organs wieder erreicht hat. Dabei hat sich bei Meerschweinchen VI das verbreiterte interstitielle Gewebe, welches bei den frühen Stadien grauweiss und weicher, bei Meerschweinchen IV und Meerschweinchen V aber auch schon mehr fibrös-weiss gewesen war, stellenweise in derbe weisse, fast sehnige Züge und Knoten von anscheinend narbigem Bindegewebe umgewandelt.

Die Milz zeigt ebenfalls nach einer colossalen Vergrösserung bei den Tieren I—IV bei Meerschweinchen V und VI ein beträchtliches Zurückgehen des Volumens. Auch in der Milz bildete sich bei der TR-Tuberkulose manchmal eine leicht buckelige Oberfläche mit seichten Einziehungen aus. Doch scheint es mir, dass diese Einziehungen dort weniger auf Schrumpfung von eigentlich tuberkulösem Gewebe zurückzuführen sind, sondern, wenn überhaupt auf Schrumpfung, dann vielleicht auf Resorption von infarktartigen Nekroseherden (s. später). Ueberhaupt enthielt die Milz jeweils nur relativ sehr wenig specifisch tuberkulöses Gewebe; ihre hochgradige Schwellung ist, wie im histologischen Teile zu erwähnen, auf andere Processe zurückzuführen (Blutstauung, Hyperplasie des Pulpagewebes). Derartige hohe Grade von Schrumpfung der Milz, bei welchen, nach R. KOCH's Bericht, fast das ganze Organ bis auf geringe Reste verloren ging, habe ich nicht zu sehen bekommen. An den tuberkulösen Knötchen der Milz machte sich bei den Tieren aus den späteren Stadien (wie in der Leber) eine mehr derbe weisslich fibröse Beschaffenheit bemerkbar, die manchmal besonders an der Milzoberfläche zunächst in Form eines weissen fibrösen Randsaumes um die grauen oder gelblichen Tuberkel auftrat.

Ganz ähnliche Erscheinungen boten die tuberkulösen Herde der Lungen, in welchen die Tuberkel, nachdem sie in den früheren Stadien von grauem durchscheinendem Gewebe umgeben waren, bei den späteren Tieren manchmal einen fibrösen weissen Saum zeigten und zum Teil selbst mehr derb-fibrös waren. Wieweit dieses „Fibröswerden“ der Tuberkel eine Eigentümlichkeit der TR-Tuberkulose ist, soll bei der histologischen Untersuchung erörtert werden.

Dagegen mag hier gleich hervorgehoben werden, dass die Bildung kleiner Erweichungshöhlen, „Cavernen“ in der Mitte tuberkulöser Lungenherde (besonders bei Meerschweinchen III und IV) wenigstens in der reichlichen Anzahl und Grösse, wie sie bei diesen Tieren ausgebildet sind, wohl als eine Eigentümlichkeit der TR-Tuberkulose betrachtet werden darf. Bei gewöhnlicher Meerschweinchentuberkulose pflegen sich diese Erweichungen nicht oder nur in geringerem Masse einzustellen; die Lungenknoten bleiben hier meist fest, derb, und man sieht nur seltener einmal eine stecknadelkopfgrosse Höhle in einem grösseren derselben, am ersten noch nach Alkoholhärtung der Lunge, wo nach Schrumpfung des erweichten Inhaltes die Höhlenbildung deutlicher hervortritt. Sind die Erweichungen bei unbehandelten Tieren einmal etwas ausgeprägter, so liegt dafür manchmal eine besondere Ursache vor; so sah ich etwas häufigere Erweichungen bei einem Tier, welches neben der Tuberkulose eine Pneumonie hatte, die offenbar den Anlass zur Colliquation der Nekrosen gegeben hatte. Ausserdem sei vorweg bemerkt, dass ich sehr ausgesprochene „Cavernenbildung“ in den tuberkulösen Lungenherden von Meerschweinchen beobachtet habe, die nach Vorbehandlung mit TR (be-

hufs Immunisierung) dann nachträglich subcutan tuberkulös inficiert worden waren (s. später). SCHMAUS und USCHINSKY¹⁾ berichten in Uebereinstimmung mit BUCHNER über eitrige Erweichung in den Lungenknoten tuberkulöser Meerschweinchen, welche sie nach BUCHNER's Vorgang mit Alkalialbuminat (Thymusextract) behandelt hatten.

Erwähnung verdient noch, dass bei Meerschweinchen V und Meerschweinchen VI die Entwicklung der Lungentuberkulose überhaupt eine relativ geringe war; es fanden sich, im Vergleich mit dem unbehandelten Controlltier, nur eine geringere Anzahl kleiner und wenige grössere Herde. Möglicherweise ist diese Beschränkung in der Zahl und Grösse der Lungenherde auf Rechnung der durch das TR bewirkten Abschwächung der in die Lunge importierten Bacillen zu setzen. Eine besonders schwere Beteiligung der Lungen mit gleichzeitiger geringer Affection der Bauchorgane, wie sie PFUHL, SPENGLER u. A. bei Behandlung der Meerschweinchentuberkulose mit altem Tuberkulin gesehen haben, tritt bei meinen mit TR behandelten Tieren nirgends hervor; dagegen zeigen einige der mit TR-Tuberkulose inficierten Tiere eine relativ stärkere Erkrankung der Lungen (Tabelle S. 38, Nr. 5, 10, 11).

In den Lymphdrüsen ist eine beträchtliche Vermehrung der Consistenz schon von Meerschweinchen III an zu beobachten; von den späteren Tieren zeigt nur Meerschweinchen IV weiche Lymphdrüsen, wogegen bei Meerschweinchen V und Meerschweinchen VI die tuberkulösen Drüsen, insofern sie nicht grössere Erweichungsherde einschliessen, äusserst derb und hart sind; bei Meerschweinchen VI ging diese Verhärtung soweit, dass die Drüsen bis herauf zu den Hals- und Axillardrüsen sich überhaupt nur mit einem ganz scharfen frischgeschliffenen Messer durchschneiden liessen und später nach Alkoholconservierung beim Schneiden auf dem Mikrotom die gleichen Schwierigkeiten bereiteten, wie ein Stück Sehne oder ein derbes zellarmes, faserreiches Fibrom bzw. Desmoid. Die gelben Nekrose-, Erweichungs- und Schmelzungsherde in den Lymphdrüsen, welche ja auch bei unbehandelter Meerschweinchentuberkulose besonders ausgeprägt in den der Impfstelle am nächsten liegenden Leistendrüsen vorzukommen pflegen, zeigten bei länger dauernder Behandlung keinerlei Abnahme oder Resorptionserscheinungen, vielmehr blieben diese Herde nicht nur in den Leistendrüsen erhalten, sondern nahmen sogar mit der längeren Behandlung auch in den übrigen erkrankten Drüsen des ganzen Körpers noch beträchtlich zu. Am reichlichsten sind sie entschieden im ganzen Lymphdrüsensystem des zweimal behandelten 7 Monate überlebenden Meerschweinchens VI entwickelt, wo überall eine feine Sprenkelung der Drüsen durch solche gelbe Herdchen zu erkennen ist, von denen ein Teil auf Druck dicken gelben Eiter auf die Schnittfläche austreten lässt. Manche der Schmel-

¹⁾ SCHMAUS u. USCHINSKY, Virchow's Archiv, Bd. 136, S. 264.

zungsherde in den Lymphdrüsen von Meerschweinchen VI enthalten dünnen flüssigen gelben Eiter oder nur eitrig-seröse Flüssigkeit.

Bekanntlich kommt auch bei unbehandelter Meerschweinchentuberkulose eitrig-eitrige Schmelzung in den Lymphdrüsen vor, bleibt dort aber hauptsächlich auf die der Impfstelle am nächsten liegenden Leistendrüsen beschränkt, wo sie ebenso regelmässig ist wie in den weiter entfernten Lymphdrüsen selten. Die Bildung so zahlreicher eitriger Erweichungen, wie sie bei Meerschweinchen VI vorhanden sind, kann nicht etwa einfach als eine Folge der langen Krankheitsdauer dieses Tieres betrachtet werden; ein an unbehandelter (abgeschwächter) Tuberkulose in ebenfalls etwa 7 Monaten gestorbenes Tier (s. Tabelle S. 38, No. 3) hatte in den erkrankten Lymphdrüsen, ausgenommen die Leistendrüsen auf der Seite der Impfung, nur ganz spärliche kleine Nekrosen und keine Erweichungen.

Wenn somit einerseits die starke Verhärtung der geschwollenen tuberkulösen Lymphdrüsen auch hier mit Wahrscheinlichkeit auf eine zunehmende Entwicklung von derbem fibrösem Bindegewebe unter dem Einfluss des TR schliessen lässt, so hat doch anderseits eine wirkliche Rückbildung des Krankheitsprocesses im ganzen nicht stattgefunden, sondern es haben sich gleichzeitig die Nekrosen und Schmelzungen bei längerer Lebensdauer und längerer Behandlung ausserordentlich gesteigert. Man kann sich daher nicht mit der Deutung begnügen, dass die schon frühzeitig vorhandenen Nekrosen und grösseren und kleineren Schmelzungsherde einfach deswegen nur nicht resorbiert wurden, weil sie, als mehr oder minder aus der Circulation ausgeschaltete Teile, von dem im Körper kreisenden TR nicht genügend erreicht werden. Es sei hier daran erinnert, dass sich auch in den tuberkulösen Lungenherden unter der TR-Behandlung ebenfalls ungewöhnliche Erweichungs- und Schmelzungsprocesse einstellten.

Erwähnung verdient noch die ungewöhnliche zum Teil dunkelgelbe, bei Meerschweinchen VI sogar dunkelgelbgraue Färbung der Lymphdrüsen und ihrer Nekrosen und Erweichungen, die der gewöhnlichen Meerschweinchentuberkulose nicht zukommt, und für welche wir bei der mikroskopischen Betrachtung eine Erklärung werden suchen müssen.

Auch im Verlaufe von gewöhnlicher Tuberkulose ohne besondere therapeutische Einwirkungen kommt manchmal ein „Fibröswerden“ von tuberkulösem Gewebe vor, ebenso sind, wie erwähnt, Nekrosen und eitrig-eitrige Schmelzungen an sich in den tuberkulösen Lymphdrüsen des Meerschweinchens nichts für die TR-Tuberkulose Eigenartiges. Es wäre indess wohl ein unberechtigter Einwand, wenn man die beträchtliche Steigerung, welche nach Vergleich mit Controlltieren diese beiden Processe bei unseren mit TR behandelten Tieren, am prägnantesten bei Meerschweinchen VI erfahren haben, nicht der Wirkung des TR, sondern nur dem protrahierten Verlaufe der Tuberkulose an sich zuschreiben wollte.

Denn einmal verdankt Meerschweinchen VI diesen protrahierten Verlauf doch wohl nur der TR-Wirkung, und zweitens finden sich die genannten besonderen Erscheinungen auch schon mehr oder minder deutlich ausgeprägt bei den vorhergehenden Versuchstieren, welche bezüglich ihrer etwa dreimonatlichen Krankheitsdauer mit der unbehandelten Meerschweinchentuberkulose gleichstehen.

Wieweit man diese entzündlichen, regressiven, proliferativen und narbenbildenden Vorgänge im Bindegewebe der Organe als eine die Heilung der Tuberkulose einleitende Wirkung des TR betrachten darf, soll erst nach mikroskopischer Analyse dieser Prozesse erörtert werden.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Organe sowohl der Controlltiere als auch der mit TR behandelten Meerschweinchen wurden einer systematischen mikroskopischen Untersuchung nach verschiedenen histologischen Methoden unterworfen, ferner wurden auch zum Vergleich eine grössere Anzahl anderer tuberkulöser Meerschweinchen, darunter die mit TR-Tuberkulose inficierten, an abgeschwächter Tuberkulose erkrankten Tiere mikroskopisch untersucht. Von den mit TR behandelten Meerschweinchen nebst den Controlltieren kam von jedem die Impfstelle, Lymphdrüsen in den verschiedensten Erkrankungszuständen und aus verschiedenen Körpergegenden, Milz, Leber, Niere, Lungen, von einigen Tieren auch Herz, Gehirn, Rückenmark und Ischiadicus zur Untersuchung.

Die Färbung der Celloidinschnitte erfolgte bei den in Alkohol gehärteten Organen mit Hämatoxylin-Eosin, zumteil nach der VAN GIESON'schen Methode, ferner jeweils auch nach der WEIGERT'schen Fibrin-Bakterienfärbung.

Ferner wurden regelmässig die Organschnitte auf eisenhaltiges Pigment, (Hämosiderin) untersucht mittelst der Ferrocyankalium-Salzsäure-Reaction nach vorheriger Kernfärbung mit Pikro- oder Lithioncarmin; die Schnitte verweilten 4—5 Stunden in 2% wässriger Ferrocyankaliumlösung, sodann etwa 5 Stunden in 1% Salzsäurespiritus. Die von STIEDA angegebene längere Einwirkung der Reagentien ist sehr empfehlenswert. Die Untersuchung auf Eisen bezweckte womöglich etwaige durch die Tuberkulose oder durch das TR bewirkte Zerstörungsvorgänge an den roten Blutkörperchen zu verfolgen.

Jeweils wurden sodann die tuberkulösen Organe auf Tuberkelbacillen untersucht; die Schnitte kamen auf 2—4 Stunden in (nicht erwärmtes) Carbol-fuchsin, sodann nach kurzem Abspülen mit Wasser auf 1—1½ Minuten in die GABBET'sche Methylenblaulösung in 25% Schwefelsäure; hierauf sorgfältiges längeres Abspülen in mehrmals gewechseltem Wasser. Durch die 2—4 stündige Färbung in Carbol-fuchsin bei Zimmertemperatur erreicht man in Schnitten eine intensive und, soweit dies möglich, vollständige Tinction der Tuberkelbacillen, und vermeidet das unangenehme Schrumpfen der Schnitte, welches bei Färbung in der Wärme, ebenso übrigens auch bei der 24 stündigen Färbung in kaltem Carbol-fuchsin eintritt. Zur Controlle für die etwaige Anwesenheit anderer Bakterien diene neben der WEIGERT'schen Fibrin-Bakterienmethode noch die einfache Färbung in verdünntem Carbol-fuchsin mit nachfolgender Behandlung mit essigsauerm Wasser.

Dünne Stückchen der oben genannten Organe wurden ausserdem jeweils in FLEMMING's Chrom-Osmium-Essigsäuregemisch fixiert und die Schnitte dann mit Saffranin gefärbt. Das Schwinden besonders der feineren osmierten, schwarzen Fetttröpfchen, welches sich in den nach FLEMMING hergestellten Präparaten oft unangenehm bemerkbar macht, kann man, wie auch anderwärts angegeben wird, dadurch vermeiden, dass man die Schnitte in sehr dickflüssigen, etwas erwärmten Canadabalsam einschliesst. Ausserdem vermeide man zum Aufhellen der Schnitte die ätherischen Oele, besonders das Origanumöl, durch welches das geschwärzte Fett gelöst wird. Kurzes Aufhellen in Xylol, welches bei seiner grossen Flüchtigkeit leicht fast vollständig aus dem Schnitt entfernbar ist, ist nach meinen Erfahrungen ohne Schaden verwendbar.

Für Gehirn, Rückenmark und periphere Nerven kam neben der FLEMMING'schen Methode noch die von MARCHI zur Darstellung fettiger Zerfallsprodukte der Nervenfasern angegebene Behandlung mit einem Gemisch von MÜLLER'scher Flüssigkeit (2 Thle.) und Osmiumsäure (1 Thl. 1% Lösung) zur Anwendung.

Von einer Angabe der histologischen Befunde bei jedem einzelnen Versuchstier sehe ich natürlich ab, um Wiederholungen und Weitläufigkeiten zu vermeiden, vielmehr will ich die wesentlichen Befunde nach Organen geordnet in zusammenfassender Uebersicht für die ganze Versuchsreihe wiedergeben. Selbstverständlich kann ich dabei die Fragen nach der feineren Histologie und Histogenese des miliaren Tuberkels sowie des tuberkulösen Gewebes überhaupt, welche in zahlreichen Arbeiten ständiger Gegenstand der Discussion sind, eben nur streifen, soweit sie für unser specielles Thema der TR-Wirkung von Belang erscheinen.

Eine zutreffende Beurteilung der histologischen Bilder bezüglich etwaiger Einwirkungen, welche das TR auf den tuberkulösen Krankheitsprocess sei es in heilender, sei es in verschlimmernder Richtung etwa ausübt, stösst auf beträchtliche Schwierigkeiten. Wie hier vorweg bemerkt werden mag, treten unter der TR-Behandlung, wie dies sich auch für das alte Tuberkulin schon ergeben hat (cf. ZIEGLER l. c.), keine specifisch neuen und eigenartigen Vorgänge an dem tuberkulösen Gewebe in die Erscheinung, sondern es zeigen sich im wesentlichen nur graduelle Differenzen in der Intensität und Ausbreitung einer Anzahl von histologischen Processen, welche sich auch an tuberkulösem Gewebe ohne TR-Behandlung abspielen. Die Schwierigkeit liegt darin, festzustellen, wo die graduelle Differenz in der Ausprägung dieser Erscheinungen die auch bei der gewöhnlichen Tuberkulose vorkommenden Schwankungen so entschieden übersteigt, dass nun dieses Plus oder Minus auf Rechnung der Tuberkulinwirkung zu setzen ist.

Von diesem Gesichtspunkt aus wird der kritische Histologe Berichte über Umwallung oder Durchsetzung der Tuberkel mit Leukocyten, über fibröse Abkapselung, bindegewebige Durchwachsung, fibröse Umwandlung der Tuberkel, ferner über besondere Pigment- und Kalk-

ablagerung in tuberkulösen Herden u. dergl. Dinge mehr, wie sie als Heilwirkung des alten Tuberkulins oder anderer gegen Tuberkulose angewandter Mittel angegeben werden, zunächst mit einer gewissen Vorsicht und Reserve betrachten, da Dinge, welche in diesem Sinne gedeutet werden können, auch bei unbehandelter Tuberkulose zur Beobachtung kommen. Die äussere von Rundzellen durchsetzte Schicht gewöhnlicher Tuberkel kann sehr verschieden breit und verschieden dicht kleinzellig infiltriert sein, und bezüglich aller jener Angaben, die auf eine Zunahme des fibrillären Bindegewebes im tuberkulösen Gewebe hinweisen, ist daran festzuhalten, dass die sog. „Epithelioidzelle“ des tuberkulösen Gewebes — wie die gewöhnliche Bindegewebszelle, — bei genügend langem Bestande der Erkrankung auch ohne therapeutische Einwirkung unter Umständen die Wandlung von der vollen mehr oder weniger der runden nahestehenden Form, die sie nach der mitotischen Teilung hatte, bis zur langgestreckten schmalen Spindel durchmachen kann, und dass sich dabei oft gerade in der äusseren Schicht der Tuberkel zwischen diesen lang und dünn gewordenen Zellen nicht unbeträchtliche fibrilläre Zwischensubstanz entwickeln kann. Somit wird nur die Untersuchung einerseits von tuberkulös inficierten nicht behandelten, anderseits von nicht tuberkulösen nur mit TR behandelten Controlltieren zu einer richtigen Würdigung der Prozesse bei der TR-Tuberkulose verhelfen, und ich kann daher bei Untersuchung der TR-Tuberkulose nicht unterlassen, jeweils auf die histologischen Befunde einzugehen, wie sie sich bei unbehandelten Controlltieren darbieten.

An den **Impfstellen** der behandelten Meerschweinchen bildet sich, ebenso wie bei den unbehandelten, zunächst am Orte des eingeführten Culturbröckels in der knotigen Anschwellung subcutan ein etwa erbsengrosser Abcess, der von einer Membran aus gefässhaltigem, von Leukocyten durchsetztem grosszelligem Granulationsgewebe umschlossen wird und dickflüssigen Eiter aus zum Teil zerfallenden polynucleären Leukocyten enthält. In diesem Eiter findet man nekrotische von Tuberkelbacillen, Fibrinnetzen und von Leukocyten dicht durchsetzte, in Schmelzung begriffene sequestrierte Bindegewebsfetzen; auch die Abscessmembran enthält Fibrinnetze. Die jedenfalls zum grössten Teil neugebildeten dünnwandigen capillären Gefässschlingen durchsetzen die Abscessmembran bis fast an den Rand der Abscesshöhle, wobei ihr Verlauf meist in radiärer Richtung gegen die Mitte der Höhle zieht; Tuberkel und typische tuberkulöse Riesenzellen sind in der Abscessmembran ganz anfangs nicht vorhanden, sondern nur neben einkernigen noch mehrkernige (epithelioiden) Zellen, wie sie in jedem jungen Granulationsgewebe vorkommen. Die ganze Bildung gleicht zunächst im wesentlichen einem durch bakterielle Eitererreger verursachten kleinen Herd mit der einen Ausnahme, dass sowohl der Eiter als die Abscessmembran Tuberkelbacillen in sehr reichlicher Menge in und zwischen den Zellen enthalten. Der bei dem Controlltier 2 Wochen nach der Infection noch abgeschlossene Abscess ist bei dem behandelten M. I 4 Wochen nach der Infection breit aufgebrochen und in das kraterförmige Geschwür umgewandelt, welches im übrigen histologisch die gleiche nur geringer stark bacillenhaltige und weniger gefässreiche Wandauskleidung besitzt.

Diese Abscessbildung ist offenbar eine directe Folge des Entzündungsreizes der in reichlicher Menge eingeführten Tuberkelbacillen und ihrer Toxine; das dabei entstandene gefässhaltige Granulationsgewebe ist wohl nicht ganz auf dieselbe Stufe zu stellen mit dem gefässlosen Gewebe eigentlicher Tuberkel. Deutliche miliare Tuberkel mit Bacillen, einzelne mit centralen Riesenzellen, finden sich auf der Aussenseite der Abscessmembran, zum Teil auch schon etwas entfernt von derselben ins gesunde Gewebe vorgeschoben, vereinzelt schon nach 2, reichlicher nach 4 Wochen bei dem behandelten M. I.

Wenn sich dann später unter der Behandlung an der Impfstelle ein grosses Geschwür mit gereinigtem Grunde gebildet hat (M. II und M. III), so besteht dieser Geschwürsgrund aus dem nur in oberflächlichster Lage leicht einfach entzündeten, von Tuberkeln und Bacillen freien Bindegewebe der Subcutis, wogegen unter den epidermisbedeckten Rändern des Geschwürs sich noch bacillenhaltige cutane und subcutane Tuberkel finden, manchmal mit Riesenzellen, manchmal auch mit einer kleinen centralen Nekrose. Bei M. III sind diese Tuberkel unter dem Geschwürsrand nur sehr spärlich, klein und enthalten reichlich Leukocyten, und es schiebt sich vom Rand des Ulcus her eine dünne neugebildete Epidermisdecke eine kleine Strecke weit auf den Geschwürsgrund vor. Das entzündete intertuberkuläre Gewebe ist gefässhaltig.

Die wieder überhäuteten grossen Ulcera von M. IV und M. V zeigen die Narbe mit neugebildeter glatter Epidermis ohne Papillarkörper überzogen, jeweils bis auf eine minimale, vielleicht 0,5—1 mm grosse noch epithelfreie Stelle, auf welcher die aus eingetrocknetem Eiter und Blut bestehende kleine Borke liegt. Während unter der jungen Epidermisdecke das Bindegewebe nur noch ganz geringfügige, entzündliche Erscheinungen zeigt, liegen bei beiden Tieren unter den kleinen noch epithelfreien Stellen noch eine Anzahl typischer zum Teil Riesenzellen enthaltender Tuberkel, welche tief in die Subcutis hineinreichen, zum Teil central verkäst sind und Tuberkelbacillen enthalten. Besonders bei M. IV fällt der reiche Gehalt an Tuberkelbacillen auf, während sich M. V bei etwas geringerem Bacillengehalt durch grössere Anzahl der Tuberkel, durch grössere Nekrosen in den Knötchen, durch reichlichere Entwicklung der centralen Riesenzellen und noch durch ziemlich weit abseits von der Narbe in der Subcutis liegende, confluierende Tuberkel auszeichnet. Ausserdem fällt bei dem letzteren Tier auf, dass die Tuberkel im allgemeinen recht klein sind und vorwiegend aus langen dünnen spindeligen Zellen bestehen, zwischen welchen nur wenig Leukocyten, dagegen aber ziemlich reichlich entwickelte faserige Zwischensubstanz liegt; diesem Bau verdanken die Tuberkel ihr verhältnissmässig helles Aussehen im gefärbten Präparat bei schwacher Vergrösserung gegenüber dem dunkleren zellreicheren perituberkulären Gewebe.

Selbst bei dem 7 Monate überlebenden Meerschweinchen VI, bei welchem sich während der ersten Behandlungsperiode das grosse Impfgeschwür völlig überhäutet hatte, dann aber während der zweiten Behandlungszeit auf der vorher glatten weissen flachen Narbe wieder eine kleine Borke aufgetreten war, erweist sich diese Heilung der Impfstelle als eine nur oberflächliche trügerische: zwar ist die Ueberhäutung auch im mikroskopischen Bilde eine vollständige, auch unter der Exsudatschicht der kleinen Borke zieht ein dünnes glattes Epithel ohne Papillarkörper hindurch, aber eben unter dieser Stelle sind Cutis und Subcutis stark entzündlich infiltriert

und enthalten Herde von stark kleinzellig infiltriertem grosszelligem tuberkulösem Gewebe, die grössere und kleinere zum Teil in partieller eitriger Schmelzung begriffene, zum Teil auch verkalkte Nekrosen einschliessen; es finden sich auch sowohl unter der Borke als auch etwas abseits von der Narbe in der Subcutis eine Anzahl typischer Tuberkel mit centralen Riesenzellen und mit sehr dichter kleinzelliger Infiltration in der peripheren Schicht. In diesen tuberkulösen Herden, welche demnach deutliche Erscheinungen einer lebhaften Entzündung zeigen, sind Tuberkelbacillen in nicht sehr grosser Anzahl leicht nachweisbar.

In den **Lymphdrüsen** (der unbehandelten Tiere) beginnt die Tuberkulose, und zwar in den der Impfstelle zunächst liegenden sehr bald nach der Infection, mit kleinen oft nur aus wenigen Zellen bestehenden grosszelligen Herden, welche vermöge des hellen Aussehens, das ihnen die protoplasmareichen, vollen, hellkernigen „Epithelioidzellen“ verleihen, im gefärbten Schnitt deutlich von dem dichten, kernreichen, kleinzelligen lymphoiden Gewebe abstechen. Diese anfänglichen kleinen Herde können sowohl in Lymphknoten und -Strängen, als auch in Lymphbahnen ihren Sitz haben und confluieren bald zu grösseren derartigen grosszelligen Bezirken, welche reichlich Tuberkelbacillen enthalten und das lymphoide Gewebe der Drüse immer mehr, oft vollständig, oft bis auf kleine häufig am Rande der Drüse gelegene schmale Züge verdrängen. Das grosszellige Gewebe ist zunächst nicht ganz gefässlos; besonders in den Randpartieen der Herde; aber auch stellenweise gegen die Mitte hin, findet man noch offene bluthaltige Gefässe. Eigentliche typische miliare Tuberkel und Riesenzellen sind im Frühstadium sowohl bei behandelten wie bei unbehandelten Tieren nicht oder nur sehr spärlich vorhanden; stellenweise liegen feine Fibrinnetze zwischen den Zellen. Gleich in den ersten Wochen bilden sich in den grosszelligen Herden Nekrosen aus unter Kernschwund und Kernzerfall und starkem fettigen Zerfall des Protoplasmas (bei Osmiumbehandlung reichlich schwarzer tropfiger und körniger Detritus). In diesen Nekrosen sind die Tuberkelbacillen in besonders reichlicher Menge zu finden. Die Nekrosen werden zum Teil bald von zahlreichen Leukocyten durchsetzt und können so der eitrigen Schmelzung verfallen; so entstehen die mit sehr bacillenreichem käsigen Eiter gefüllten grösseren und kleineren Abscesse in den Drüsen, welche in den der Impfstelle am nächsten gelegenen Leistendrüsen am frühesten und stärksten entwickelt sind, ohne dass dort bei Anwendung der verschiedensten Färbemethoden die Mitwirkung anderer Bakterien zu constatieren ist. Die übrigen später erkrankenden Drüsen des Körpers stehen in der Ausbildung der Schmelzungsherde zurück. Im ganzen hat das Bild grosse Verwandtschaft mit manchen Formen der menschlichen grosszelligen Lymphdrüsentuberkulose.

Diese Entwicklung der Lymphdrüsentuberkulose wird nun durch die Behandlung keineswegs gehemmt und im frühesten Stadium wenigstens auch nicht sichtlich modificiert. Bei M. I zeigt die Tuberkulose in verschiedenen Lymphdrüsen einen deutlich progressiven Charakter, indem das lymphoide Gewebe in der Umgebung der etwas grösseren bacillenhaltigen Epithelioidzellenherde von einem Kranz aus kleinen oft nur aus wenigen Zellen bestehenden jungen derartigen Herden durchsetzt ist; auch sonst finden sich in dem noch übrigen Drüsenparenchym reichlich derartige junge Herde. Das grosszellige Gewebe besteht in den ersten Wochen aus grossen protoplasmareichen vollen Elementen, ohne oder mit nur sehr spärlicher, faseriger Zwischensubstanz und mit nur spärlich eingestreuten Rundzellen. Die Blut-

gefässe in den Herden schwinden immer mehr; wo solche noch vorhanden, sind sie meist mit kernhaltigen Blutzellen angefüllt.

Bei den Tieren mit zwei- bis dreimonatlicher Krankheitsdauer (M. II) hat sich der Charakter der Lymphdrüsentuberkulose insofern etwas geändert, als jetzt in dem grosszelligen Gewebe tuberkelartige Zellgruppierungen etwas deutlicher hervortreten, d. h. es bilden sich kleine Centren aus grossen, vollen Epithelioidzellen, unter welchen eine oder auch mehrere typische Riesenzellen liegen, und die dann von einem Saum aus mehr platten dünnen langen, annähernd concentrisch geschichteten Zellen umfasst werden. Das Centrum dieser Tuberkel entwickelt sich meist in einem Lymphkolben oder Lymphstrang, während die äussere mehr platte concentrische Zellschicht der Gegend der benachbarten Lymphbahnen entspricht, welche nach vorheriger Wucherung ihres Endothels obliterieren und in solide Züge und Schichten aus langen dünnen Zellen umgewandelt werden. Uebrigens scheint auch das umgekehrte Verhältnis vorzukommen: das Tuberkelcentrum entwickelt sich aus einer Wucherung der Endothelien einer Lymphbahn der Drüse, und die periphere Zone entsteht aus dem Reticulum der benachbarten Lymphkolben oder -Stränge nach Schwund der in ihnen enthaltenen Lymphocyten. Man erhält so bei schwacher Vergrösserung manchmal Bilder, in welchen in schon ganz tuberkulös erkrankten Drüsen gleichwohl der ursprüngliche Bau der Lymphdrüse mit ihren Lymphkolben, -Strängen und -Bahnen noch im grossen und ganzen angedeutet ist, freilich unter Veränderung der den einzelnen Teilen zukommenden zelligen Elemente. In den Centren der Tuberkel können bald kleine Nekrosfelder entstehen, welche dann zum Teil unter Leukocytenwanderung eitrig erweichen, wobei die abgestorbenen Zellen stark quellen und fettig zerfallen.

Die Epithelioidzellen des grosszelligen Gewebes zeigen besonders in früheren Stadien (M. II und M. III) nicht selten mitotische Kernteilungen vorzugsweise am Wachstumsrand der tuberkulösen Herde.

Diese Entwicklung von Tuberkeln und das Auftreten von Riesenzellen ist keine Eigentümlichkeit der TR-Tuberkulose, auch die gewöhnliche Meerschweinchentuberkulose entwickelt bei Impfung mit stark virulenten Tuberkelbacillen (Controlltier B) nicht nur in den Lymphdrüsen, sondern auch in den Herden der anderen Organe zahlreiche typische Tuberkelriesenzellen, was ich mit KOCKEL¹⁾ gegenüber BAUMGARTEN betonen möchte, welcher geneigt ist, anzunehmen, dass die Riesenzellen nur zur Entwicklung kommen, wenn das mit Tuberkulose infizierte Tier einer wenig empfänglichen Art angehört, oder wenn das Infektionsmaterial in sehr geringer Menge oder in abgeschwächtem Zustand eingeführt wurde.

Dagegen erscheint bei der TR-Tuberkulose besonders in den späteren Stadien bei Verabreichung grösserer TR-Dosen (von M. III an) die Durchsetzung des tuberkulösen Gewebes, insbesondere der peripheren Zone der Tuberkel und des perituberkulären Gewebes, mit einkernigen Rundzellen, welche bei der gewöhnlichen Tuberkulose auch nach etwa dreimonatlicher Krankheit (z. B. bei Controlltier B) eine relativ nur geringfügige bleibt, in Drüsen aus verschiedenen Körpergegenden im ganzen als eine deutlich stärkere; sie ist dabei jedoch nicht gleichmässig über die erkrankten Drüsen verteilt, sondern tritt bezirkweise intensiver auf, während andere Teile wieder weniger Rundzellen enthalten.

¹⁾ Virch. Arch. Bd. 143, S. 629.

Ferner erhält man entschieden den Eindruck, dass bei den behandelten Tieren die kleinen und grossen zum Teil eitrig erweichenden Nekrosen auch in den von der Impfstelle entfernt liegenden Lymphdrüsen häufiger sind, und dass sich die Demarkation und Sequestrierung dieser Nekrosen vom lebenden Gewebe durch eine besonders intensiv entwickelte dichte und breite entzündliche Zone an der Grenze des Lebenden und Toten vollzieht. Auch bei nicht behandelten Tieren findet sich manchmal der Rand einer Nekrose mit einem Saum von Leukocyten eingefasst, doch sind bei den behandelten diese entzündlichen Erscheinungen, welche zur Demarkation und eitrigen Schmelzung der Nekrose führen, entschieden intensiver; sie sind der Ausdruck der lokalen TR-Reaction. Bei den kleineren auf diese Weise entstandenen Eiterherden kann man häufig noch deutlich ihre Entstehung in der Mitte eines Tuberkels erkennen. Manche entwickeln sich offenbar auch in der Mitte noch nicht verkäster Tuberkel. Die Zunahme der kleinzelligen Infiltration erklärt wohl die in den Sectionsbefunden erwähnte auffallend gelbe Farbe der Lymphdrüsen.

Und schliesslich wandelt sich bei den behandelten Tieren das noch in den Frühstadien der Behandlung vorwiegend aus grossen vollen protoplasma-reichen rundlichen oder polygonalen „Epithelioidzellen“ bestehende tuberkulöse Gewebe augenscheinlich früher und ausgiebiger in ein derbes aus langen dünnen schmalkernigen Spindelzellen zusammengesetztes Gewebe mit reichlich grob- und feinfaseriger Zwischensubstanz um. Schon die ausserordentlich feste, zum Teil knorpelharte Beschaffenheit der Lymphdrüsen liess einen solchen Vorgang vermuten, und der Vergleich mit dem etwa nach 3 monatlicher Erkrankung gestorbenen Controlltier B zeigt, dass thatsächlich unter dem Einfluss des TR bei den annähernd in gleicher oder etwas kürzerer Krankheitsdauer stehenden Tieren M. III und V die Textur der tuberkulösen Lymphdrüsen eine bei weitem festere, dichtere geworden ist.

Zunächst entsteht in dem ursprünglichen Epithelioidzellengewebe eine Art von Reticulum, indem sich vorläufig ein Teil der vollen Zellen in lange Spindeln umwandelt, zwischen welchen dann die noch übrigen grösseren Elemente wie in den Maschen eines Netzes eingelagert sind. Die Spindelzellen nehmen dann auf Kosten der anderen Elemente immer mehr zu; es tritt reichlich faserige Zwischensubstanz auf, und dann liegen die langen dünnen schmalkernigen Spindelzellen und die manchmal recht kräftigen langen nach VAN GIESON leuchtend rot, bei der WEIGERT'schen Fibrinfärbung teilweise blau gefärbten Bindegewebsfibrillen dicht und ohne Zwischenräume aneinander. Demgegenüber hat das Controlltier, soweit dort überhaupt diese Umwandlung nach der Richtung des fibrillären Bindegewebes eingetreten ist, doch nur solches Gewebe von weit lockerer Beschaffenheit produziert, welches neben langspindeligen noch eine nicht unbeträchtliche Anzahl vollerer polymorpher Elemente enthält. Die stärkere Umbildung des tuberkulösen Gewebes zu derbem faserreichen Gewebe muss wohl als die Folge der über längere Zeit hin durch das TR unterhaltenen entzündlichen Zustände betrachtet werden.

Tuberkelbacillen waren auch bei den behandelten Tieren von 2—3 monatlicher Lebensdauer durchweg in den Lymphdrüsen mikroskopisch nachweisbar, und zwar lagen die Bacillen mit Vorliebe in den Centren der tuberkelartigen Knötchen und innerhalb der dort sich entwickelnden Nekrosen und eitrigen Erweichungen. Nicht selten waren sie im Protoplasma der Riesenzellen eingeschlossen; in dem aus erhaltenen und zerfallenden polynucleären Leukocyten und aus nekrotischen Gewebsfetzen bestehenden Käseeiter der grösseren Schmelzungsherde fanden

sich ebenfalls Bacillen. Andere Bakterien waren mit den verschiedensten Methoden nicht nachweisbar.

Die Menge der Tuberkelbacillen war bei den behandelten Tieren von 2—3 monatlicher Krankheitsdauer und bei dem entsprechenden Controlltier B eine nicht grosse, eine Ausnahme machte M IV, welches an den erwähnten Praedilectionsstellen in seinem Lymphdrüsensystem und auch in dem käsigen Eiter der Schmelzungsherde (übrigens auch in den Herden der anderen Organe) eine sehr grosse Menge von Tuberkelbacillen beherbergte; da sich bei diesem Falle zahlreiche kleine noch nicht confluente junge Tuberkelherde in den Drüsen fanden, so war hier die Tuberkulose offenbar noch im Fortschreiten, womit auch die im Sectionsbefund erwähnte geringere Verhärtung der Drüsen im Einklang steht. Ob man zu dem Schlusse berechtigt ist, bei M IV eine Vermehrung der Tuberkelbacillen durch die TR-Wirkung anzunehmen, scheint mir doch sehr fraglich.

Ausserdem hatte M IV ein allerdings im mikroskopischen Bilde nur wenig deutlich hervortretendes Oedem der Lymphdrüsen gezeigt, welches auch an der weniger harten Beschaffenheit mit schuld sein mag. Bei M V war dieses weit stärker ausgeprägte Oedem auch mikroskopisch in Gestalt hochgradiger Quellungszustände in den Nekrose- und Erweichungsherden sehr deutlich: in den erweichenden Nekroseherden traten die gewöhnlichen polynucleären Leukocyten ganz zurück, dagegen enthielten die Erweichungshöhlen riesenhaft gequollene kugelige, von grossen hellen Tropfen durchsetzte, ein- und mehrkernige Zellen, die von blassen körnigen oder fädigen albuminösen Gerinnungsmassen umgeben waren. Die hellen Tropfen in den Zellen geben mit Osmium nur zum geringsten Teil Fettreaction. Die Gewebszellen am Rande der Höhlen zeigen die gleichen Quellungerscheinungen, und auch sonst erscheint manchmal das tuberkulöse Gewebe durch intercellulare Spalträume gelockert. Wo noch erhaltenes lymphoides Gewebe zu Gesicht kommt, zeigt sich starke Erweiterung der Lymphbahnen, die mit zellarmen körnigen und fädigen Gerinnungsmassen gefüllt sind.

Die eben erwähnten Tiere M. IV und M. V sind beide am Tag nach der Injection verhältnismässig hoher TR-Dosen (0,4 ccm bzw. 0,39 ccm TR) tot gefunden worden; es ist wohl naheliegend ihren Tod sowie auch das Oedem der Lymphdrüsen als eine Folge dieser TR-Gaben anzusehen. Irgendwelche anderen Bakterien ausser Tuberkelbacillen konnten bei Anwendung verschiedener Methoden in den Lymphdrüsen dieser Tiere nicht gefunden werden.

Meerschweinchen VI starb nach 7 monatlicher Krankheitsdauer in der zweiten Behandlungsperiode, 4 Tage, nachdem die Dosis von 0,25 ccm TR innerhalb 3 Wochen 6 mal wiederholt worden war. Das Tier ist wohl auch in causalem Zusammenhange mit dieser energischen TR Behandlung, die offenbar nicht gut ertragen wurde (s. Versuchsprotokoll S. 28), zugrunde gegangen. Hier zeigt nun das Lymphdrüsensystem eine Potenzierung der Prozesse, welche wir als abweichend von dem gewöhnlichen Verlaufe der Tuberkulose schon bei den früheren Stadien kennen lernten. Die tuberkelartigen Knötchen, welche sich innerhalb der grossen, meist die ganzen Drüsen occupierenden grosszelligen tuberkulösen Herde in grosser Anzahl und häufig gruppenweise zusammenliegend ausgebildet finden, sind im einzelnen meist sehr klein. Sie besitzen central jeweils ein nur kleines helles Häufchen aus volleren Epithelioidzellen mit einer oder mehreren unregelmässig geformten manchmal sehr grossen LANGHANS'schen Riesenzellen, deren Protoplasma manchmal braunes körniges Pigment einschliesst. Dieses Tuberkelcentrum, in welchem sehr

häufig gleich zu erwähnende regressive Processe vorhanden sind, sieht bei GIESONfärbung hellbräunlich aus und ist jeweils umfasst von einem breiten leuchtend rotgefärbten Ring aus derbfaserigem Bindegewebe, der gegen das helle bräunliche Centrum ziemlich scharf abgegrenzt ist, und dessen schmale Spindelzellen und zum Teil sehr kräftige durch Säurefuchsin rote Fasern im allgemeinen in concentrischer Schichtung die Tuberkelmitte umkreisen. Auch das in breiten Zügen vorhandene intertuberkuläre Gewebe ist reich an roten starken Fasern und ist bei diesem Tier überall sehr dicht durchsetzt mit meistens einkernigen Rundzellen, welche auch noch in den äusseren Lagen der concentrischen fibrösen Tuberkelschicht zu finden sind. Man könnte fast auf den Gedanken kommen, dass es sich bei diesen breiten Zügen von fibrillärem, reticulärem, dicht mit einkernigen Rundzellen durchsetztem Bindegewebe, welches auch offene bluthaltige Capillaren enthält, um eine Art von regenerativer Neubildung lymphoiden Gewebes zwischen den eigentlichen Tuberkeln handle; wo neben tuberkulösen Partien in einer Drüse noch lymphoides Gewebe erhalten ist, da gehen jene intertuberkulären an Lymphocyten reichen Streifen unmittelbar in dieses über.

Während in diesen intertuberkulären Infiltrationsgebieten, welche bei Betrachtung mit blossen Auge sich als ein dunkelblaues Netz in den Hämatoxylin Schnitten abzeichnen und gefüllte offene Blutgefässe und Capillaren enthalten, keine Schmelzungsherde liegen, zeigen dagegen die Centren der Tuberkel ausserordentlich häufig mehr oder minder erweichte, fettig zerfallende Nekrosefelder, die von zerfallenden polynucleären Leukocyten dicht durchsetzt sind. Oft ist die Nekrose schon eitrig geschmolzen: die helle Tuberkelmitte, welche dann auf einen ganz schmalen Randsaum aus grossen Epithelioidzellen reducirt ist, umschliesst einen kleinen Eiterherd aus meist fettig zerfallenden Leukocyten.

Uebrigens tritt die starke Infiltration mit polynucleären Leukocyten und die darauf hin erfolgende eitrige Schmelzung nicht nur in schon nekrotischen Tuberkelcentren auf, sondern auch in der Mitte von Tuberkeln, welche central noch erhaltene, nicht abgestorbene Zellen besitzen; auch in den früheren Stadien war diese centrale Vereiterung nicht nekrotischer Tuberkel manchmal schon zu beobachten. Sie ist, wenn sie in der Ausdehnung und Stärke auftritt, wie bei M. VI, wohl als Eigentümlichkeit der TR-Tuberkulose aufzufassen. Bei unbehandelter Tuberkulose sind derartige Processe schon in den central nekrotischen Tuberkeln weit seltener und weniger intensiv, in den nicht verkästen vollends aber pflegt eine Vereiterung doch nicht einzutreten, wie dies auch von BAUMGARTEN¹⁾ betont wird, der ähnliche Vorgänge bei Versuchen mit dem alten Tuberkulin beobachtete.

Diese in den Lymphdrüsen aus den verschiedensten Körpergegenden so zahlreich vorhandenen Schmelzungsherde haben offenbar bei M. VI die bei der Section beobachtete gelbe Sprenkelung hervorgerufen. In Präparaten nach FLEMMING tritt eine entsprechende schwarze Sprenkelung der Schnitte ein vermöge des reichlichen osmierten Fettes in den schmelzenden Nekrosen. Neben diesen kleinen finden sich auch noch grössere derartige eitrige Schmelzungsherde, welche Gebiete umfassen, die bedeutend grösser sind als ein Tuberkel.

In den Tuberkeln sind sowohl in den schmelzenden Nekrosen sowie auch in noch erhaltenen Epithelioid- und Riesenzellen auch bei diesem zweimal intensiv mit TR behandelten Meerschweinchen VI leicht jeweils Tuberkelbacillen in

¹⁾ BAUMGARTEN, Festschrift für Virchow, Bd. III, 1891, S. 87.

mässiger Anzahl nachweisbar; dagegen habe ich hier in den perituberkulären kleinzelligen Zügen keine Tuberkelbacillen gesehen. Andere Bakterien finden sich nicht.

Wie schon erwähnt, bleiben bei nicht behandelter Meerschweinchen-tuberkulose die eitrigen Erweichungen in den Lymphdrüsen hauptsächlich auf die der Infektionsstelle zunächst liegenden Leistendrüsen beschränkt, während sie in den entfernter liegenden Lymphdrüsen selten sind. Bei einem Meerschweinchen mit abgeschwächter Tuberkulose von ca. 7 monatlicher Krankheitsdauer (s. Tabelle S. 38 Nr. 3) enthalten die der Impfstelle ferner liegenden tuberkulösen Körperlymphdrüsen keine Nekrosen oder Erweichungen. Sie sind in ein grosszelliges Gewebe umgewandelt, welches eine deutliche Ausbildung eigentlicher Tuberkel vermissen lässt, auch keine Tuberkelriesenzellen besitzt und sehr arm an kleinen Rundzellen ist. Das grosszellige Gewebe ist bei GIESONfärbung bräunlichgelb, besteht vorwiegend aus langen spindeligen Zellen und ist durchflochten von einem Netzwerke zellarmer fibröser Züge, die reichliche ziemlich dichtstehende, kräftige, mit GIESONfärbung leuchtend rote Bindegewebsfasern enthalten. Im ganzen ist also das Bild gegenüber der etwa gleichalten TR-Tuberkulose ein recht verschiedenes.

Angefügt sei hier noch, dass bei M. VI sowie bei den früheren Tieren nicht selten bei WEIGERT'scher Fibrinfärbung innerhalb der schmelzenden Nekrosen blaue netzförmige Figuren zu Gesicht kamen, von welchen wenigstens ein Teil ihrem ganzen Aussehen nach für echte Fibrinnetze gehalten werden mussten. Fast regelmässig zeigte auch bei dieser Methode der Saum des noch erhaltenen Gewebes an der Grenze gegen die Nekrose oder Erweichung blaue Färbung, welche sich bei starker Vergrösserung in ein dichtes Gewirr feiner blauer Fasern auflöste. Wenn man zunächst versucht sein könnte, dies Fasergewirr als ein Fibrinnetz aufzufassen, so zeigt genaue Betrachtung mit Oelimmersion, dass es sich hier zweifellos um die blau gefärbten feinen Fortsätze der Bindegewebszellen sowie um blau gefärbte, faserige Zwischensubstanz handelt. Meines Erachtens ergibt sich aus der Blaufärbung des Faserwerkes an dieser Stelle kein Grund, um Beziehungen der so gefärbten Zellausläufer zu echtem Fibrin, etwa eine „fibrinoide Degeneration“ derselben anzunehmen, und ich glaube daher auch nicht, dass diese Beobachtung im Sinne derjenigen Forscher zu verwerten ist, welche mit NEUMANN eine Entstehung des Fibrins durch Umwandlung von Gewebsbestandteilen annehmen. Denn die WEIGERT'sche Fibrinmethode, weit entfernt ein spezifisches und electives Reagenz für echtes Fibrin zu sein (LUBARSCH, BENEKE), färbt ja bekanntlich noch eine Menge anderer Dinge blau, unter welchen gerade nicht selten Gewebsbestandteile in regressiver Metamorphose, in Schrumpfung, Quellung und Zerfall zu finden sind. Zweifellos befindet sich ja auch das Gewebe am Rande dieser Nekrosen im Beginne eines degenerativen Unterganges.

In der **Milz**, welche nächst den Lymphdrüsen am frühesten erkrankt, beginnt die Tuberkulose bei behandelten und unbehandelten Tieren, ganz ähnlich wie in den Lymphdrüsen, mit grosszelligen Herden, welche ganz vorwiegend in der an sich schon etwas lichtereren Mitte der Milzfollikel liegen, die oft den Keimcentren der Lymphdrüsen ähnlich gebaut ist. Nur ganz selten kommen solche Herde in dem Gebiete der Milzpulpa zur Entwicklung. Die in den Milzfollikeln heranwachsenden Knötchen, deren Epithelioidzellen manchmal Mitosen enthalten, bilden sich dann weiterhin zu Tuberkeln mit centralen Riesenzellen und kleinem Nekrosefeld in der Mitte aus und

substituieren allmählich den Follikel ganz oder bis auf geringe Reste; häufig bleibt ein sichel- oder ringförmiger Rest des Follikels am Rande des Tuberkels bestehen. Die centrale Nekrose der Tuberkel zeigt fettigen Zerfall, doch bleibt in der Milz eine eigentliche eitrige Schmelzung dieser Nekrosen auch in den späteren Stadien aus. Die ganz ausgesprochen intrafollikuläre Entstehung der Milztuberkel deutet auf ihren hämatogenen Ursprung hin; offenbar bleibt ein grosser Teil der in der Art. lienalis zugeführten Tuberkelbacillen schon in den intrafollikulären Capillarverzweigungen dieses Gefässes stecken. Aber auch bis in die Pulpa erstreckt sich die Bacilleneinfuhr: man findet daselbst die capillaren Bluträume sehr häufig ausgefüllt durch eine vielleicht der zelligen Wandbekleidung dieser Räume entstammende polynucleäre Riesenzelle, welche den Tuberkelriesenzellen gleicht und neben braunen Pigmentkörnern manchmal auch Tuberkelbacillen in ihrem Protoplasma einschliesst. (Meerschweinchen I.) Auch die normale Meerschweinchenmilz enthält in der Pulpa Riesenzellen mit zahlreichen Kernen oder mit einer stark gelappten verästelten Kernfigur (indirecte Kernfragmentierung nach ARNOLD), aber diese Elemente der normalen Milz besitzen nicht die Grösse und Eigenart der im Frühstadium der Milztuberkulose auftretenden Riesenzellen.

Trotz des Bacillenimportes kommt sowohl bei behandelten wie bei unbehandelten Tieren die Tuberkulose der Pulpa nur verhältnismässig sehr wenig zur Entwicklung; jene eigenartigen grossen Riesenzellen treten schon bei Meerschweinchen II ganz zurück und sind in späteren Stadien fast nicht mehr zu finden. Die Tuberkulose bleibt wesentlich auf die Follikel und Follikularstränge beschränkt, wo sie ebenfalls nur geringe Entfaltung erreicht. Zwar zeigt in den ersten Wochen nach der Infection dort die Tuberkulose auch bei den schon in TR-Behandlung stehenden Tieren noch ein deutliches Fortschreiten, indem die grösseren Tuberkel von einem Saum kleinerer bacillenhaltiger Epithelioidzellenherde umgeben sind (Meerschweinchen I), doch bleibt im ganzen die Zahl der zur Ausbildung gelangenden Tuberkel eine geringe; dieselben zeigen wenig Neigung sich zu vergrössern, zu grösseren Herden zu confluieren, und der eigentliche tuberkulöse Process tritt in der Milz frühzeitig bei Tieren mit und ohne Behandlung in den Hintergrund gegenüber anderen Processen. Man gewinnt den Eindruck, als ob manchmal in den späteren Stadien (3. Monat) entschieden mehr nicht-tuberkelhaltige Follikel und weniger erkrankte vorhanden seien als in den ersten Wochen, wogegen anderseits diese nicht tuberkulösen Follikel im Frühstadium der Tuberkulose nicht unbeträchtlich vergrössert sind (Meerschweinchen II) und in ihrer Mitte deutliche, etwas lichtere Keimcentren mit zahlreichen Mitosen und den von FLEMMING beschriebenen „Zellen mit tingibeln Körpern“ besitzen. Auch unter den Lymphocyten, welche in breiter, dichter Schicht in der äusseren Zone der Follikel lagern, zeigen nicht wenige karyokinetische Kernteilung (Meerschweinchen II).

Die enorme Vergrösserung der Milz bei behandelten und unbehandelten Tieren verdankt ihre Entstehung nur zum allergeringsten Teil der Entfaltung tuberkulöser Gewebsmassen, sondern diese Milzschwellung ist in allererster Linie als eine Stauungsmilz aufzufassen, verursacht durch Hemmung der Blutcirculation in der Pfortaderverzweigung innerhalb der erkrankten Leber; wir werden später die hauptsächlich im Gebiete der periportalten Bindegewebszüge sich abspielende Lebertuberkulose, durch welche dieses Circulationshindernis geschaffen wird, näher betrachten.

Die Blutstauung in der Milz fehlt anfänglich noch, wenn schon die Tuberkulose

III O III. III O III. III O III.
III O III. III O III. III O III.

III O III. III O III. III O III. II
III O III. III O III. III O III. II

in den Follikeln Platz gegriffen hat; erst später mit der Ausbildung der Lebertuberkulose sieht man die Bluträume der Pulpa erweitert; das feine Zellmaschennetz, welches diese Räume durchzieht, zerfällt fettig und schwindet dabei zum Teil, so dass sich nun vielfach riesige, von den stärkeren Verästelungen der Milztrabekel und den Pulpasträngen begrenzte Blutsinus bilden. Das Blut innerhalb dieser Räume ist ausserordentlich reich an kernhaltigen Elementen, unter welchen man sehr verschiedenartige einkernige und mehrkernige, grössere und kleinere Formen unterscheiden kann, vorwiegend sind darunter die Zellen vom Aussehen der Lymphocyten. Bei den länger behandelten Tieren mit schon ausgesprochener Blutstauung in der Milz ist der Gehalt des Milzblutes an solchen kernhaltigen Zellen innerhalb der erweiterten Bluträume ein höherer, als bei unbehandelten von etwa gleicher Krankheitsdauer. Manche Bluträume sind dann fast ausschliesslich mit solchen kernhaltigen Zellen dicht vollgestopft, und nicht wenige von diesen Zellen zeigen mitotische Kernteilungsfiguren. Die Zellstränge der Pulpa, welche die erweiterten Bluträume umgrenzen, sind nicht unbeträchtlich verbreitert und enthalten neben spindeligen Elementen reichlich Rundzellen vom Aussehen der Lymphocyten; auch in den zelligen Elementen dieser verbreiterten Pulpastränge kommen nicht selten Mitosen vor. Es findet sich also neben der Stauungssektasie der Bluträume eine Hyperplasie des Pulpagewebes, welche als zweiter, aber geringer anzuschlagender Faktor für die Entstehung der Milzschwellung in Betracht kommt. Beide Erscheinungen finden sich auch bei unbehandelter Tuberkulose.

In den späteren Stadien (Meerschweinchen III, IV) beherrscht die durch Stauung erzeugte Erweiterung der Blutsinus in der Pulpa das mikroskopische Bild, und es treten nun in nicht wenigen derartigen colossal erweiterten Sinus Gerinnungen des Blutes ein; solche Sinus sind durch Thromben verschlossen, die sich aus Erythrocyten, kernhaltigen Elementen und körnigem und netzförmigem Fibrin zusammensetzen. Weiterhin kommt es dann auch zu Zerreibungen einzelner Bluträume, deren Wandung, wie Osmiumpräparate zeigen, fettig zerfallen kann, und infolge davon treten ausgedehnte Hämorrhagien in der Milz ein, welche besonders bei Meerschweinchen III, wie schon im Sectionsbefund angegeben, in grosser Ausdehnung bis an die Oberfläche des Organs reichten, und in welchen dort wohl die Quelle für den reichlichen tödlichen Bluterguss in der Bauchhöhle zu erblicken ist. In diesem Stadium der höchsten Stauung (Meerschweinchen III u. IV) geht auch die vorherige Vergrösserung der Milzfollikel wieder zurück. Durch die mit der hochgradigen Stauung verbundene Ernährungsstörung kann (Meerschweinchen IV) eine intensive fettige Entartung fast des ganzen Milzgewebes und stellenweise ein fettiger Zerfall desselben hervorgerufen werden, und es wäre wohl verständlich, wenn solche Milzen, falls dies Stadium überstanden wird, später in hochgradige narbige Schrumpfung mit Verlust fast der ganzen Milzsubstanz übergehen würden, wie dies KOCH von seinen mit TR behandelten Meerschweinchen berichtet. Freilich ist diese Schrumpfung dann nicht auf eine Rückbildung gerade speciell des tuberkulösen Gewebes in der Milz zurückzuführen.

Später, wenn die Tuberkulose in der Leber zu einem gewissen Stillstand kommt, können sich auch in der Milz diese Stauungserscheinungen, die wohl nicht immer den hohen Grad, wie bei Meerschweinchen III, erreichen, wieder zurückbilden, während die Tuberkel in einzelnen Follikeln bestehen bleiben. Das Organ verkleinert sich dann wieder, überschreitet z. B. bei dem lange überlebenden Meerschweinchen VI nur noch sehr

wenig die normale Grösse. Das Blut in den Bluträumen scheint dann etwas weniger reich an kernhaltigen Elementen zu sein, als in den früheren Stadien, doch enthält es deren immer noch sehr viele. Die Milzpulpa weicht dann nur noch wenig von der normalen ab; nur sind die Trabekel und die Zellstränge der Pulpa etwas stärker entwickelt und letztere aus mehr derbem fibrösem zellärmerem Gewebe mit faseriger und hyaliner Zwischensubstanz gebildet. Auch in den nicht tuberkulös erkrankten Follikeln stehen die Lymphoidzellen jetzt weniger dicht. Das ganze Gewebe der Follikel ist lichter und lässt besonders jeweils in den mittleren Teilen das offenbar vermehrte hellere, faserige Reticulum mit seinen grösseren langgestreckten Zellformen deutlicher hervortreten, während der Saum noch reicher an Rundzellen und bei Meerschweinchen VI nach aussen umrandet ist von einer ringförmigen Schicht aus concentrisch den Follikel umlagernden langgestreckten Spindelzellen.

Wenn die hochgeradige Stauung abgelaufen ist, können sowohl in den Zellen der Follikel als in den kernhaltigen Elementen der Pulpa wieder zahlreiche Mitosen auftreten. Manche kleinere Aeste der Milzarterie zeigen hyalin verdickte, mit Eosin leuchtend rot gefärbte Wand. Herde von scholligem, klumpigem und fädigem Fibrin, welches nur wenig Zellen enthält, — die Reste der früheren Thrombosen und Hämorrhagien —, sieht man noch dann und wann. Gelegentlich finden sich auch unter der Milzoberfläche an Stellen narbiger Einziehungen (Meerschweinchen VI) helle fibröse Herdchen mit reichlich faseriger und hyaliner Zwischensubstanz. Wahrscheinlich haben dieselben nichts mit Tuberkeln zu thun, sondern sind wohl aus organisierten Thromben hervorgegangen.

Die Hauptveränderungen der Milz der behandelten Tiere sind demnach nicht specifisch tuberkulös. Auch bietet die TR-Tuberkulose in der Milz (abgesehen vom Fehlen grösserer Nekrosen) wenig eigenartiges; der vermehrte Gehalt des Milzblutes an kernhaltigen Zellen ist vielleicht als eine TR-Wirkung aufzufassen. Auch bei unbehandelten Tieren steht in dem ausserordentlich stark vergrösserten Organ (Controllmeerschweinchen B) die Blutstauung im Vordergrund, und auch die dort vorkommenden grösseren gelben Nekrosen bestehen nur zum geringeren Teile aus abgestorbenem tuberkulösem Gewebe, sondern ganz vorwiegend aus nekrotischem Milzgewebe, das von erweiterten thrombosierten Bluträumen oder auch von Blutungen durchsetzt ist.

Auf der anderen Seite ist zu betonen, dass auch bei den behandelten Tieren, selbst wenn sich die Milzschwellung zurückgebildet hat, doch die überhaupt nur in mässiger Anzahl ausgebildeten Milztuberkel sich erhalten haben, und dass in diesen Tuberkeln jeweils Tuberkelbacillen mikroskopisch nachweisbar sind, in den frühen Stadien recht reichlich, später eine geringere Anzahl, aber auch noch bei Meerschweinchen VI kommen einzelne Bacillen zu Gesicht. Prädilectionsstellen sind auch hier wieder die kleinen centralen Verkäsungen der Tuberkel und das Protoplasma der Riesenzellen.

Im allgemeinen lassen die Milztuberkel einen deutlichen Einfluss der TR-Behandlung nicht sicher wahrnehmen; zwar sind die Knötchen in den späteren Stadien manchmal recht klein, aber sie zeigen keine eitrige Schmelzung der (manchmal verkästen) Centren, auch ist die in den Lymphdrüsen so stark hervortretende Umbildung des ursprünglichen Epithelioidzellengewebes in faserreiches Gewebe aus vorwiegend langen spindeligen Elementen in der Milz meist weniger ausgeprägt. Selbst bei Meerschweinchen VI bestehen noch manche Milztuberkel aus grossen vollen Elementen, so dass man

fast versucht ist, sie als erst kurz vor dem Tode des Tieres entstanden zu betrachten. Indessen gestattet doch der ganze Sectionsbefund zusammen mit dem geringen Bacillengehalt dieser Tuberkel wohl kaum die Annahme eines finalen Wiederaufflackerns der Milztuberkulose.

Erscheinungen die auf eine Resorption oder Vernarbung der Tuberkel hindeuten, sind nicht sicher zu finden; jene narbigen Einziehungen der Oberfläche rühren offenbar von fibrös substituierten, narbig geschrumpften Thrombosen her (s. o.).

YAMAGIVA ¹⁾ giebt an, in den tuberkulösen Herden der Meerschweinchenmilz bei Anwendung des alten Tuberkulins frühzeitige Kalkinfiltration und Ablagerung von braunem Pigment (wohl als Residuum der früher stattgehabten Hämorrhagieen) beobachtet zu haben. Kalkinfiltration spielt in den Milzherden meiner Tiere keine Rolle. Auch ist das tuberkulöse Gewebe der Milz entweder ganz oder bis auf unbedeutende Spuren frei von derartigem körnigem Pigment und zeigt mit Ferrocyankalium und Salzsäure neben ganz seltenen blauen Körnern nur manchmal eine blasse diffuse Blaufärbung, während die Milzfollikel meist ganz pigmentfrei sind. Dagegen findet sich solches körniges braunes, durch die erwähnte Reaction blaugefärbtes Pigment reichlich in der Milzpulpa der mit TR behandelten Tiere. Dieses eisenhaltige Pigment (Hämosiderin) ist jedoch auch in der Milzpulpa nicht tuberkulöser Meerschweinchen in reichlicher Menge vorhanden, so dass bei Anwendung der erwähnten Reaction nach Vorfärbung mit Lithioncarmin sich in Schnitten bei Betrachtung mit blossen Auge die blaue Milzpulpa von den als rote Punkte erscheinenden Follikeln deutlich abhebt. Dieses eisenhaltige Pigment, welches vorwiegend in kernhaltigen Zellen der Pulpazellstränge und der Wandbekleidung der Bluträume, ferner auch in frei im Blute dieser Räume liegenden kernhaltigen Zellen reichlich eingeschlossen ist, muss somit als ein normales Vorkommnis in der Meerschweinchenmilz betrachtet werden.

Im Frühstadium der Tuberkulose mit und ohne TR-Behandlung (Controlltier A, M. I, M. II) erscheint das Pigment im Vergleich mit gesunden Tieren etwas vermehrt, was wohl als Folge eines stärkeren Zerfalles roter Blutkörperchen anzusehen ist, der nicht nur unter dem Einfluss der Krankheit im strömenden Blut stattfinden mag, sondern auch in der Milz selbst innerhalb tuberkelbacillenhaltiger Thrombosen vieler Bluträume der Pulpa. In diesen Thromben liegen auch die bei Meerschweinchen I und II erwähnten, an körnigem Hämosiderin reichen, grossen, zum Teil bacillenhaltigen Riesenzellen, durch welche manche der Bluträume ganz verstopft sind. Später, wenn sich die hochgradige Stauungsmilz entwickelt hat und das Milzgewebe regressive Veränderungen erleidet (M. III, M. IV), tritt das Pigment ganz zurück, um nach Rückgang der Stauung wieder zu erscheinen (M. V, M. VI).

Ohne mich in theoretische Betrachtungen verlieren zu wollen, sei doch darauf hingewiesen, dass die histologischen Befunde in der Milz vielleicht bis zum gewissen Grade erklären, warum gerade in diesem Organ die Tuberkulose mit und ohne TR keinen besonders günstigen Boden zu ihrer Entwicklung findet, obwohl die Milz als hauptsächliches Filter für die in die Blutbahn gelangten Bakterien am frühesten nach dem Eintritt der Blutinfektion tuberkulös erkrankt. Man wird durch die hochgradige Stauung in der Milz an die alte freilich nicht regelmässig zutreffende Lehre ROKITANSKY's

¹⁾ Virch. Arch. Bd. 129.

erinnert, nach welcher z. B. bei Herzfehlern dank der Stauung im Lungenkreislauf keine Lungenphthise zur Entwicklung kommt, ferner an die günstigen Erfolge, über welche BIER und nach ihm Andere von der Behandlung der Gelenktuberkulose mit Stauungshyperämie berichten. Und aus der modernen Entwicklung der Immunitätslehre, welche in einzelnen Bestandteilen des Blutes, in dem Serum, den weissen Blutzellen die Schutzkräfte des Körpers gegen Bakterienentwicklung zu finden sucht, wäre angesichts der erwähnten Befunde in der Milz zu erinnern an die Ansicht von BUCHNER¹⁾ u. A., nach welchen die antibakteriell wirkenden Schutzkörper des Organismus Secretionsprodukte der weissen Blutkörperchen sind. Auch von zahlreichen anderen Forschern wird die Beziehung der Leukocytose zur Immunität hervorgehoben. Nun ist ja bekanntlich die Milz als eine Hauptbildungsstätte der weissen Blutkörperchen zu betrachten; und bei unseren Versuchstieren fanden sich die weissen Blutzellen in ausserordentlich reicher Menge in den Bluträumen der Milz angehäuft. Es war also bei unbehandelten und noch mehr bei behandelten Tieren, wenn man will, eine hochgradige Leukocytose in der Milz vorhanden und offenbar, wie aus den zahlreichen mitotischen Kernteilungsfiguren an Zellen der Follikel wie der Pulpa hervorgeht, eine gesteigerte Produktion der kernhaltigen Elemente unter dem Einfluss der Erkrankung eingetreten. Möglicherweise sind diese hyperplastischen Zellwucherungen in der Milz eine Abwehrvorrichtung gegen die Tuberkulose.

Ob infolge dieser gesteigerten Production kernhaltiger Blutzellen in der Milz bei TR-Tuberkulose eine allgemeine Leukocytose eintrat (wie solche z. B. von LIEBMANN für das alte Tuberkulin angegeben wird), liess sich in meinen Präparaten nicht feststellen, da die unregelmässige Verteilung der Leukocyten post mortem nicht leicht Schlüsse in dieser Richtung aus Schnittpräparaten gestattet. Locale (entzündliche) Leukocytose im Bereich der tuberkulösen Herde kam, wie später berichtet werden wird, nicht selten zur Beobachtung.

Erinnert mag hier noch werden an die neuen Untersuchungen von PFEIFFER und MARX²⁾, nach welchen die Bildungsstätte der Cholerascchutzstoffe zwar nicht in den Leukocyten des Blutes zu suchen ist, wohl aber die blutbildenden Organe, ganz besonders die Milz, die Ursprungsstätte der bei der Immunisierung sich bildenden spezifischen Cholerascchutzstoffe sind. Es weist also auch diese Angabe auf die Wirkung der Milz bei der Immunisierung hin; welche Zellart, insbesondere ob die oder jene Art der kernhaltigen in der Milz gebildeten Blutzellen dabei als Bildner und Quellen für die immunisierenden Substanzen in Betracht kommt, darüber können erst spätere Untersuchungen aufklären.

In der **Leber** beginnt auch bei subcutaner Infection (ähnlich wie bei Infection von der Pfortader her, KOCKEL) die Tuberkulose mit einer entzündlichen Bindegewebsneubildung in den periportal und interlobulären Bindegewebszügen, welche zunächst herdweise auftritt, dann aber später sich bald im wesentlichen auf die ganze baumförmige intrahepatische Verzweigung der Glisson'schen Kapsel ausdehnt. Solange die Herdchen noch isoliert sind, bestehen sie in der Mitte vorwiegend aus grossen jungen Bindegewebszellen, die manchmal Mitosen enthalten, und können central frühzeitig ein kleines nekrotisches Feld, gelegentlich auch eine Tuberkelriesenzelle einschliessen;

¹⁾ Münchener med. Wochenschr. 1897, Nr. 47.

²⁾ Deutsche medic. Wochenschr. 1898, Nr. 3.

ihre Randpartieen sind reicher an Rundzellen. Aehnliche tuberkelartige Herdchen treten schon frühzeitig auch innerhalb der Leberläppchen selbst auf; sie enthalten, ebenso wie die im Interstitium gelegenen, Tuberkelbacillen. Nicht selten findet man auch innerhalb einer Lebercapillare eine einzelne LANGHANS'sche Tuberkelriesenzelle. Zellschläuche und Zellzüge vom Aussehen der bei Lebercirrhose, acuter Leberatrophie etc. bekannten neugebildeten Gallengänge finden sich frühzeitig besonders in den Randpartieen der grosszelligen Wucherungsbezirke in den interstitiellen Zügen.

In der Mitte der grosszelligen interstitiellen Herde liegt häufig ein Blutgefäss mit stark entzündlich infiltrierter Wand, welches man nicht selten noch als einen Ast der Art. hepatica erkennen kann; das Endothel solcher Gefässe ist oft stark verdickt und das Lumen durch einen Leukocyten-thrombus verschlossen. Diese Thromben sowohl wie die entzündete und gewucherte Gefässwand selbst enthalten Tuberkelbacillen. Es ist wohl anzunehmen, dass die Wucherung des interstitiellen Gewebes sich oft im Anschluss an eine solche hämatogene tuberkulöse Arteriitis entwickelt. Uebrigens zeigen, allerdings seltener, auch Pfortaderäste, welche in die Wucherungs-herde des interstitiellen Gewebes eingeschlossen sind, die analogen Erscheinungen einer tuberkulösen Phlebitis. In den offenen nicht entzündeten Pfortaderästen ist das Blut sehr reich an kernhaltigen weissen Blutkörperchen. Die Leberzellen enthalten im allgemeinen nicht besonders reichliche Fetttröpfchen; nur die Randpartieen der Läppchen weisen grössere und reichlichere Fetttropfen auf, und ferner zeigt das Lebergewebe jeweils dort, wo es an die Wucherungsbezirke des interlobulären Bindegewebes grenzt, starken fettigen Zerfall, so dass diese Bezirke in Präparaten nach FLEM-MING dort von einem schwarzen Saum umgrenzt sind.

In dieser Weise entwickelt sich die Tuberkulose der Leber ungehindert auch bei den behandelten Tieren. Die gegebene Schilderung entspricht im Wesentlichen dem Befunde bei Meerschweinchen I, nur dass dort eine Confluenz der einzelnen interstitiellen Herde noch wenig ausgesprochen und daher eine gleichmässige Ausdehnung der entzündlichen Wucherung auf die ganze interstitielle Bindegewebsverzweigung noch nicht eingetreten ist; die Entwicklung der Lebertuberkulose schreitet später während der Behandlung noch weiter fort.

Von den grösseren gelben nekrotischen Herden, welche bei gewöhnlicher Lebertuberkulose ein häufiges Vorkommnis sind, bei TR-Behandlung dagegen kaum zur Entwicklung kommen, waren bei Meerschweinchen I noch wenige kleine Exemplare zu finden. Sie erwiesen sich mikroskopisch, ebenso wie bei nicht behandelten Controlltieren, nicht etwa als verkäste grössere Conglomerattuberkel, sondern im wesentlichen als infarctartige Bildungen von oft deutlich kegelförmiger Gestalt. An der Spitze des Kegels findet man einen stark entzündeten interstitiellen Bindegewebszug, dessen Blutgefässe durch Leukocyten-thromben verschlossen sind, während ihre Wand ebenfalls stark kleinzellig infiltriert ist; im Bereiche des Herdes selbst sind die Leberzellbalken stark geschrumpft verschmälert, atrophisch, zum grossen Teil auch kernlos, nekrotisch; die bindegewebigen Bestandteile, Capillarendothelien und interlobuläres Gewebe, sind oft noch besser erhalten. Die Herde, welche eine geringe Menge zum Teil zerfallender Leukocyten enthalten, sind durch eine Randzone mit entzündlicher Infiltration und capillarer Hyperämie, stellenweise auch mit kleinen Blutungen vom umgebenden Lebergewebe abgegrenzt. Im ganzen sind diese gelben oder durch Imbibition mit Gallenfarbstoff grünen Herde in der tuberkulösen Meerschweinchenleber ihrem Ursprung nach als

ischämische Nekrosen von Leberbezirken im Gefolge von thrombosierender tuberkulöser Vasculitis der zuführenden Gefässe zu deuten. Natürlich enthält der absterbende Leberbezirk, wenn er grösser ist, jeweils neben Lebergewebe auch tuberkulös verändertes interlobuläres Gewebe oder intraacinöse Tuberkel. Diese für die gewöhnliche Meerschweinchentuberkulose charakteristischen grösseren Lebernekrosen sind ihrer Genese nach also different von der centralen Nekrose eines Tuberkels.

Solche vasculäre Processe, Thrombose und Obliteration von Blutgefässen, spielen im Verlaufe der gewöhnlichen Meerschweinchentuberkulose eine sehr wichtige Rolle. Durch die Gefässverschlüsse werden besonders in Leber und Milz, weniger in den Lungen, diese ischämischen Nekrosen erzeugt, welche vor allem den beiden erstgenannten Organen bei fortgeschrittener Tuberkulose weit mehr als die eigentlichen tuberkulösen Herde selbst das bekannte charakteristische bunte Aussehen verleihen. Natürlich bilden diese Nekrosen vermöge des ausgedehnten Verlustes an Organparenchym ein wesentlich verschlimmerndes Moment der Erkrankung; ihre geringere Entwicklung bei der TR-Tuberkulose ist daher von günstiger Bedeutung.

Mit der zunehmenden Verbreiterung der tuberkulösen Wucherung im interstitiellen Gewebe, welches an den dreieckigen die grösseren Gallen- und Blutgefässe führenden Vereinigungsstellen häufig zu grösseren Epithelioidzellenknötchen anschwillt, wird nun auch das Lebergewebe selbst immer mehr in Mitleidenschaft gezogen, indem Züge von Bindegewebszellen unter mitotischer Teilung ihrer Elemente sich zwischen die Leberzellbalken am Läppchenrand hineinschieben, die Balken auseinanderdrängen und zersprengen. Diese so von wucherndem Bindegewebe umschlossenen Leberzellen atrophieren, schrumpfen unter den Erscheinungen der Pyknose, gehen durch fettigen Zerfall unter; im FLEMMING-Präparat stellen sie sich oft nur noch als Häufchen aus schwarzen Tröpfchen dar.

So können die Leberläppchen von der Peripherie her verschieden tief durch das einwachsende Bindegewebe zerstört werden, manchmal erscheinen sie am Rande wie angenagt, oder es können keilförmige bis zur Vena centralis vordringende Partien eines Läppchens durch einwachsendes Bindegewebe zerstört werden. Auf diese Weise kann eine Zerspaltung eines Läppchens in mehrere Teile erfolgen.

Andererseits zeigt das noch gesunde Lebergewebe an beliebigen Stellen nicht selten deutliche Regenerationserscheinungen in Gestalt von Mitosen in Leberzellen; auch die häufigen zweikernigen Leberzellen sind vielleicht hier mit anzuführen. In späteren Stadien fällt in dem Lebergewebe die stellenweise sehr starke Erweiterung und Blutfüllung seiner Capillaren auf.

Mit der Ausdehnung der interstitiellen Wucherung nimmt auch die erwähnte Gallengangsneubildung sehr stark zu. Frei von solchen neugebildeten Gallengängen bleiben eigentlich nur jene nicht allzu häufigen Stellen des interstitiellen Gewebes, an welchen sich tuberkelartige Knötchen, manchmal mit centraler Verkäsung und Riesenzellen, innerhalb der verbreiterten Bindegewebszüge entwickelt haben. Im übrigen ist das ganze grosse Gebiet der verbreiterten interlobulären Bindegewebszüge sowohl beim behandelten wie beim unbehandelten Tiere von den verästelten, manchmal ziemlich langgestreckten, neugebildeten Gallengängen durchsetzt, welche theils schmal und lumenlos, theils breiter und schlauchförmig sind, und deren helle im allgemeinen nicht fetthaltige cubische oder niedrigere Zellen ebenfalls mitotische Kernteilungen zeigen. Nicht selten sieht man direct den Zusammenhang der-

artiger junger Gallengänge mit dem alten im interlobulären Gewebe liegenden Sammelgang, welcher durch höheres cylindrisches Epithel ausgezeichnet ist.

Die hier geschilderte Entwicklung der Lebertuberkulose wird im wesentlichen auch bei den behandelten Meerschweinchen eingehalten. Doch prägen sich unter Einwirkung des TR in diesem Verlaufe der Erkrankung zwei eigenartige Phasen aus, von welchen die erste im früheren Stadium der Behandlung auftretend, am besten durch Meerschweinchen III repräsentiert wird, dessen enorm vergrösserte Leber bei der Section weniger als Tuberkulose, denn als hypertrophische Cirrhose imponiert hatte. Bei diesem Tier hat die periportale Wucherung einen ganz excessiven Grad der Mächtigkeit erreicht, und gleichzeitig damit ist auch die consecutive Zerstörung des Lebergewebes eine ganz ausserordentlich starke und ausgedehnte. Die verbreiterten interlobulären Züge schwellen nicht selten zu Knoten und Zügen von 0,5 bis 0,75 cm Dicke an und enthalten dann sehr reichlich neugebildete Gallengänge, deren Zellen noch selten mitotische Teilung zeigen.

Die von der Peripherie der Läppchen her angreifende Zerstörung des Lebergewebes durch das einwuchernde Bindegewebe ist bei Meerschweinchen III soweit gediehen, dass viele Läppchen in zahlreiche Stücke zersprengt sind, von anderen wieder nur noch ein ganz schmaler Saum von Leberzellen um die Vena centralis herum steht. Solche Bilder erinnern lebhaft an die Befunde bei manchen hypertrophischen Cirrhosen des Menschen. Andere Läppchen wieder sind wohl ganz zerstört, wenigstens kann man in grösseren Uebersichtsschnitten Felder von über 2 cm Durchmesser zu sehen bekommen, in welchen kein zusammenhängendes Lebergewebe mehr vorhanden ist. Hier ist die Auseinanderspaltung der Leberläppchen und Leberzellbalken so weit fortgeschritten, dass sich in dem gewucherten Bindegewebe nur spärliche kleine Inseln von Leberzellbalken oder Häufchen von schrumpfenden und fettig zerfallenden Leberzellen neben reichlichen gewucherten Gallengängen vorfinden, und es würden diese grossen Bezirke schwerer Zerstörung des Lebergewebes, in welchen von der früheren Läppchenanordnung kaum noch etwas zu sehen ist, manchen Bildern bei acuter gelber Leberatrophie des Menschen auffallend gleichen, wenn nicht bei der acuten Leberatrophie das (nach Degeneration des Parenchyms persistierende) Bindegewebe weit lockerer und schlaffer wäre, als das neugebildete in der Meerschweinchenleber bei TR-Tuberkulose. Das üppig gewucherte periportale Gewebe, dessen Zellen gelegentlich Mitosen aufweisen, enthält bei der TR-Tuberkulose (M. III) ziemlich reichliche gefüllte Blutcapillaren.

Unter den Einziehungen oder flacheren Einsenkungen der Leberoberfläche liegen einzelne verbreiterte interstitielle Züge oder grössere Bezirke schwerer Leberdegeneration mit Bindegewebswucherung. Unter den buckeligen Hervorragungen dagegen findet man nicht selten noch grössere Parteen von besser erhaltenem Lebergewebe, dessen Leberzellen nur wenig Fetttropfen, wohl aber nicht selten Mitosen enthalten.

Dass diesem Bilde der Lebererkrankung eine Tuberkulose zugrunde liegt, würde man jedenfalls zunächst nicht annehmen, wenn man die Präparate ausser Zusammenhang mit anderen Stadien der Lebertuberkulose zu Gesicht bekäme. An die eigentliche Natur der Erkrankung erinnern nur die nicht allzu häufigen tuberkelartig gebauten von neugebildeten Gallengängen freien rundlichen Knötchen, welche man meist in der Nähe grösserer Blutgefässe und Gallengänge in die verbreiterten Bindegewebszüge eingesprengt findet, und von denen manche ein kleines centrales Nekrosefeld

umschliessen. In diesen Knötchen sind auch Tuberkelbacillen in mässiger Menge nachweisbar, weit seltener in den anderen Gebieten der Wucherung.

Die Signatur dieses Stadiums der TR-Tuberkulose, welches sich am stärksten bei Meerschweinchen III, weniger intensiv bei Meerschweinchen II und IV ausgeprägt findet, ist also eine ausserordentlich hochgradige Proliferation des um die tuberkelartigen Knötchen gelegenen „perituberkulären“ Gewebes, welche sehr intensive deletären Einwirkungen auf das Leberparenchym ausübt, während dabei die Tuberkel selbst bestehen bleiben.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass die hier beschriebenen Leberveränderungen sowohl nach ihren makroskopischen wie mikroskopischen Erscheinungen nicht in den Rahmen der gewöhnlichen Lebertuberkulose des Meerschweinchens gehören, sondern einer Beeinflussung der Tuberkulose durch die TR-Behandlung zuzuschreiben sind. Dabei ist festzuhalten, dass dieses eigenartige Erkrankungsbild nach der histologischen Analyse im wesentlichen nur durch sehr starke graduelle Steigerung von Vorgängen erreicht ist, die auch bei der gewöhnlichen Lebertuberkulose beobachtet werden.

Auffallend ist die reichliche Entwicklung von tuberkulösen Blutgefässerkrankungen in dem gewucherten Bindegewebe. Zahlreiche Aeste der Arteria hepatica zeigen hochgradige Veränderungen, von Thrombosen mit starker Endothelwucherung bis zur fibrösen Obliteration; die Gefässwand ist dabei von Bindegewebszellen durchwachsen, so dass das Gefäss oft kaum noch im Bindegewebe zu erkennen ist. In Pfortaderästen liegen häufig einseitig-wandständige oder ganz verstopfende Thromben, welche mehr oder weniger bindegewebig durchwachsen sind und sich durch ihren Bacillengehalt als tuberkulöse Thrombophlebitis charakterisieren. Nicht selten ist die Gefässwand der Pfortaderäste stellenweise ganz in der umgebenden Bindegewebswucherung aufgegangen, und von solchen Stellen aus wachsen dann zapfenartige, tuberkelbacillenhaltige Gebilde aus tuberkulösem Gewebe, die manchmal partiell nekrotisch sind, in das Gefässlumen hinein. Die intravasculäre Oberfläche solcher tuberkulöser Durchbrüche ist häufig mit einer Kappe aus Thrombusmasse überzogen. Auch in grösseren Lebervenenästen finden sich nicht allzu selten wandständige tuberkelartige Knötchen, welche in das Lumen hineinragen.

Derartige tuberkulöse Blutgefässerkrankungen kommen auch bei unbehandelter Tuberkulose vor; immerhin verdient bemerkt zu werden, dass gerade bei Meerschweinchen III, wo die Veränderungen des interstitiellen Gewebes durch die TR-Wirkung sich besonders intensiv gestaltet hatten, auch diese vasculären Processe besonders reichlich entwickelt waren.

Erinnert sei hier noch daran, dass diese intensiven Veränderungen der intrahepatischen Pfortaderverzweigungen zusammen mit der interstitiellen Gewebswucherung die Erklärung abgeben für die starke Blutstauung in der Milz (cf. S. 61).

Das wuchernde Bindegewebe besteht teils aus längeren spindeligen, teils aus kürzeren volleren Zellen, zwischen welchen im allgemeinen eine nicht grosse Anzahl vorwiegend einkerniger Leukocyten (Lymphocyten) ausgestreut ist; ausserdem findet man hie und da herdförmige Anhäufungen solcher Rundzellen; oft ist auch der Randsaum der verbreiterten Bindegewebszüge reich an Rundzellen. Bemerkenswert ist, dass auch die Blutgefässe des gewucherten perituberkulären Gewebes, — denn dieses ist gefässhaltig —, meist eine

grosse Menge Lymphocyten enthalten, zum Teil ganz von solchen Zellen vollgestopft sind; ebenso stecken in den Lebercapillaren sehr reichlich solche Zellen; nicht selten sind erweiterte Lebercapillaren mit Lymphocyten, weniger mit polynucleären Leukocyten, prall vollgestopft, thrombosiert.

Frühzeitig bildet sich in dem reichlich producierten perituberkulären Gewebe, in ähnlicher Weise übrigens auch in den Tuberkeln selbst, faserige Zwischensubstanz, während die vollen Zellformen, wie dies schon bei den Lymphdrüsen geschildert worden, immer mehr in dünne lange Spindeln sich umwandeln. Mit diesem Vorgang tritt zugleich eine Volumsverminderung, Schrumpfung des so üppig neu producierten Gewebes ein. Als Folge dieser Schrumpfung ist die Verkleinerung der vorher so stark geschwollenen Leber zu betrachten (M. IV—VI), ferner sind auch die abnormen Lappungen und die narbigen Einziehungen, welche auf der sonst glatten Vorderfläche der Leberlappen auftreten, hierher zu rechnen.

Dieses Stadium der Rückbildung des tuberkulösen Gewebes zu derbfaserigem, schwielig hartem, schrumpfendem Bindegewebe ist die zweite Phase, welche der TR-Tuberkulose eigentümlich ist. Nicht als ob ein „Fibröswerden“ des tuberkulösen Gewebes bei nichtbehandelter Meerschweinchentuberkulose bis zu einem gewissen Grade nicht auch vorkäme, — aber der Vergleich gleichaltriger Fälle von behandelter und unbehandelter Tuberkulose zeigt, am schönsten mit der leuchtend roten GIESON-Färbung der Bindegewebsfasern, dass bei den behandelten Tieren die Bindegewebsfasern an Reichlichkeit und Stärke bedeutend voranstehen. Schon bei Vergleich der noch auf der Höhe der Phase hypertrophischer Schwellung stehenden Leber von Meerschweinchen III, welche vorstehend näher beschrieben wurde, mit dem Kontrollmeerschweinchen B, dessen Tuberkulose etwa gleich alt ist, zeigt sich eine stärkere Entwicklung faseriger Zwischensubstanz bei dem behandelten Tiere. Die Sklerosierung und Schrumpfung des Bindegewebes, in dessen Zellen jetzt nur noch selten Mitosen angetroffen werden, nimmt bei Meerschweinchen IV und V noch zu, und es bildet sich jetzt, während gleichzeitig die Resorption der fettig zerfallenen Leberzellreste fortschreitet, wieder eine schärfere Trennung aus zwischen den immer noch stellenweise recht beträchtlich, aber doch längst nicht mehr so excessiv verbreiterten interstitiellen Bindegewebszügen und dem Lebergewebe. Das Bindegewebe hört nun auf zwischen die Leberzellbalken hinein vorzuwachsen.

Die Schrumpfung der Bindegewebsentwicklung ist insofern eine unregelmässige, als an vielen Stellen die interstitiellen Züge fast bis auf ihre gewöhnliche geringe Breite zurückgehen. Anderorts dagegen, besonders in manchen der breiteren intrahepatischen Zügen der GLISSONschen Kapsel, bleiben um die dort verlaufenden Gallen- und Blutgefässe (soweit letztere noch erhalten und erkennbar sind) mächtige Knoten und Züge aus Bindegewebsmassen bestehen, welche in ihrer Mitte manchmal noch die von Gallengangswucherung freien tuberkelartigen Knötchen mit centraler Verkäsung und mit Tuberkelriesenzellen einschliessen.

Diese Tuberkel enthalten bei Meerschweinchen IV und V, aber auch bei dem zweimal behandelten Meerschweinchen VI nach 7 monatlichem Verlauf der Tuberkulose, jeweils noch Tuberkelbacillen in mässiger Menge, und zwar, wie die Impfversuche lehren, noch lebensfähige virulente, allerdings abgeschwächte Tuberkelbacillen. Manchmal finden sich auch Bacillen an solchen Stellen des verbreiterten Bindegewebes, welche nicht tuberkelartige Anordnung zeigen.

Betont sei hier, dass die Tuberkelnekrosen in der Leber bei den behandelten Tieren stets nur spärliche und sehr kleine, mikroskopische waren. Niemals fand sich in der Leber in den Nekrosen bei TR-Tuberkulose eine Erweichung oder eitrige Einschmelzung.

Die Sklerosierung und Schrumpfung der interstitiellen Gewebsneubildung beginnt, wie Meerschweinchen IV und V zeigen, schon während der TR-Behandlung. Die interstitielle Bindegewebsentwicklung erreicht wohl nicht bei allen behandelten Tieren die intensive Ausbildung, wie bei Meerschweinchen III; so ist sie bei Meerschweinchen IV wohl überhaupt weniger entwickelt, während die Leber von Meerschweinchen V als späteres Stadium von Meerschweinchen III erscheint.

Am hochgradigsten ist die Sklerose und unregelmässige Schrumpfung des Bindegewebes bei Meerschweinchen VI (TR-Tuberkulose von 7 monatlicher Dauer) entwickelt. Schon bei der Section hatte die etwa zu normalem Volumen zurückgekehrte, doch in ihren Formverhältnissen etwas abnorme Leber neben grossen Bezirken aus makroskopisch annähernd normalem Lebergewebe auf dem Durchschnitt jene sehnig weissen und äusserst derben schwieligen Knoten und Züge gezeigt und dadurch ein von der gewöhnlichen Lebertuberkulose der Meerschweinchen entschieden abweichendes Bild geboten. Auch für Meerschweinchen VI lag ein Vergleichsobject vor in Gestalt des einen der mit TR-Tuberkulose inficierten Meerschweinchen (Nr. 3 in der Tabelle auf S. 38), dessen unbehandelte abgeschwächte Tuberkulose ebenfalls etwa 7 Monate gedauert hatte, und dessen tuberkulöse Leberherde, besonders deutlich an GIESON-Präparaten, einen weit zellreicheren und weniger faserig derben Bau zeigten. Bei Meerschweinchen VI betrifft die Sklerosierung weit mehr das perituberkuläre Gewebe als die im ganzen kleinen Tuberkel selbst, oder doch letztere nur in ihren Randpartieen. Während die meist aus langen dünnen Spindelzellen und einer mässigen Menge von Rundzellen bestehende Tuberkelmitte faserarm und daher bei GIESON-Färbung mit schwacher Vergrösserung gelbbraun erscheint, enthält schon die von Rundzellen reichlich durchsetzte äussere Zone der Tuberkel zahlreiche leuchtend rote Bindegewebsfasern, und noch etwas weiter nach aussen liegt jeweils um die Tuberkel herum eine sehr kernarme Gewebszone, welche bei schwacher Vergrösserung leuchtend rot erscheint infolge ihrer zum Teil recht kräftigen, breiten, groben, äusserst dicht zusammenliegenden Bindegewebsfasern und -balken. So erscheinen die Stellen der Tuberkel bei schwacher Vergrösserung als hellere braungelbe infolge der Rundzellenansammlung am Rand dunkelumrandete Inseln, welche von breiten Bezirken aus dichtem leuchtend rotem Gewebe umschlossen sind.

Da die nach GIESON-Färbung leuchtend roten dickeren Bindegewebsbalken und -fasern ihre fibrilläre Streifung verlieren und ein homogenes, hyalines Aussehen gewinnen, und da ausserdem in diesen Bezirken die Bindegewebszellen zum Teil schwinden, so könnte man vielleicht zugleich von einer hyalinen Degeneration dieser dichten Bindegewebspartieen sprechen. Es sei hier daran erinnert, dass SCHMAUS und USCHINSKY¹⁾ ausführlich eine hyaline Umwandlung tuberkulöser Herde bei Meerschweinchen und Kaninchen beschreiben, welche sie nach BUCHNER mit Alkalialbuminat (Thymusextract) behandelt hatten.

Während in den frühen Stadien die interstitielle Wucherung im ganzen durch ein vorwiegend grosszelliges Gewebe mit einem nur mässigen Gehalt

¹⁾ SCHMAUS u. USCHINSKY, Virch. Arch. Bd. 136.

an Rundzellen gebildet worden war, tritt später, bei Meerschweinchen V und besonders bei Meerschweinchen VI, an gewissen Prädilectionsstellen eine reichliche dichte Einlagerung einkerniger Leukocyten auf, und zwar einmal, wie schon erwähnt, in der Randzone der Tuberkel, und ferner in den meist geringer sklerosierten, gegen das Lebergewebe hin liegenden, äusseren Partien der verbreiterten interstitiellen Züge, wo sich gleichzeitig auch sehr reichlich neugebildete Gallengänge vorfinden. Diese reichliche Ansammlung einkerniger Leukocyten, welche stellenweise zur Bildung grösserer, übrigens niemals erweichender oder einschmelzender Rundzellenherde in den verbreiterten interstitiellen Zügen führt, muss wohl auch als eine Folge der TR-Behandlung betrachtet werden, da bei den unbehandelten Controlltieren die Rundzelleneinlagerung weit zurückbleibt.

Mit der Involution der interstitiellen Gewebsentwicklung gewinnen eine Anzahl von anderen Processen lebhaftere Entfaltung, welche auf eine *Regeneration* des Lebergewebes abzielen, und deren Effect eine in den Lebern von M. V und VI erkennbare beträchtliche buckelige Verwölbung einzelner relativ erhaltener Bezirke von Lebergewebe ist. In solchen Bezirken aus erhaltenem Lebergewebe trifft man nicht selten an Leberzellen mitotische Teilungen, welche in der Mitte der Läppchen, mit besonderer Vorliebe aber nahe dem durch die interstitielle Wucherung zerstörten angenagten Rand der Läppchen liegen. So erreicht denn das Lebergewebe, welches in den früheren Stadien so weitgehende Zerstörung erlitten hatte, wieder eine stärkere Entfaltung, indem die reducierten Leberläppchen und die zersprengten Reste solcher Läppchen sich durch Vermehrung der Leberzellen wieder beträchtlich vergrössern und im Uebersichtsbild bei schwacher Vergrösserung wieder den grösseren Teil des Flächenraumes einzunehmen beginnen. Wenn so das in Regeneration begriffene Lebergewebe expansiv gegen das Bindegewebe vorwächst, so bildet sich wieder, wie erwähnt, eine schärfere Grenze zwischen beiden heraus. Im Bindegewebe liegen immer noch (auch bei M. VI) häufchenweise die fettig zerfallenden Reste von untergehenden Leberzellen, welche durch die interstitielle Wucherung abgesprengt worden waren.

Aber auch von seiten jener reichlichen, in der interstitiellen Gewebswucherung gelegenen neugebildeten Gallengänge zeigen sich Erscheinungen, die offenbar eine Neubildung von Lebergewebe einleiten, wenn auch ihr Effect, soweit er sich bei meinen Versuchen verfolgen lässt, wohl hinter der vom Leberparenchym ausgehenden Regeneration entschieden zurückbleibt. Zunächst findet durch die sehr reichlichen und dicht stehenden unregelmässig verzweigten jungen Gallengänge, deren Zellen in diesen späteren Stadien jetzt nur sehr selten noch Mitosen zeigen, eine Art von räumlicher Ergänzung der Defecte statt, welche durch die seicht oder tief keilförmig eindringende Bindegewebswucherung vom Rande her in den Leberläppchen geschaffen worden waren. Die Ausbreitung der Gallengangssprossen erstreckt sich von den periportal Gewebszügen aus auf die von der gefässreichen perituberkulären Bindegewebsentwicklung occupierten und zerstörten äusseren Bezirke der alten Läppchen. Frei von den Gallengangssprossen bleiben immer die in den mittleren Bezirken der Bindegewebssepten eingeschlossenen bacillenhaltigen Knötchen mit tuberkelartigem Bau; an den vielen Stellen, wo solche Knötchen fehlen, ist der ganze verbreiterte, an capillären Blutgefässen ziemlich reiche Bindegewebszug von solchen Gallengangssprossen dicht durchsetzt.

Der Zusammenhang der neugebildeten Gallengänge mit den alten ist in manchen Schnitten sehr schön zu sehen: ein alter mit Cylinderepithel aus-

gekleideter im Interstitium liegender Gallengangsquerschnitt ist manchmal von einem ganzen Kranz der verzweigten jungen Sprossen umgeben, von welchen ein Teil direct als Ausstülpung aus dem alten Gang heraustritt, so dass man das Cylinderepithel des alten Ganges in die niedrigeren Epithelformen der jungen Sprossen übergehen sieht.

Während in den früheren Stadien die Gallengangssprossen aus kleineren cubischen oder niedrigeren langgestreckten Epithelien mit nicht sehr reichlichem hellem Protoplasma und ziemlich kleinem, mit Hämatoxylin dunkelblau gefärbtem Kern bestanden, nehmen später (bei M. IV, V und besonders M. VI) ihre Zellen grössere vollere Gestalt an, wobei das reichlicher entwickelte Protoplasma dichter, feinkörnig und stärker eosinophil und der runde Kern ebenfalls grösser und bei Hämatoxylinfärbung lichtblau wird. So nähern sich diese Zellen nach Grösse und sonstiger Beschaffenheit den Leberzellen; dabei werden die Gallengangssprossen breiter und gewinnen stellenweise ein den Leberzellbalken ähnliches Aussehen. Diese Umgestaltung vollzieht sich nicht gleichmässig an allen Gallengangssprossen, sondern nur, soweit sich das in meinen Versuchen verfolgen lässt, an einem Teil derselben, und innerhalb der einzelnen Sprossen sind oft einzelne Zellen besonders weit in der erwähnten Richtung verändert. Die auf diese Weise zum Teil breiter gewordenen Gallengangssprossen, welche aus zwei Zellreihen ohne oder mit meist nur schmalem Lumen bestehen, ziehen am Rand der Leberläppchen häufig eine Strecke weit zwischen die Leberzellbalken hinein und laufen dort manchmal in ein kolbig verdicktes, oft leicht ampullär erweitertes Ende aus. Manchmal liegen auch die Enden der veränderten Sprossen den Leberzellbalken an und erscheinen mit ihnen verschmolzen.

Man darf wohl annehmen, dass diese Umwandlung der neugebildeten Gallengänge nach der Richtung von Leberzellbalken die Einleitung einer regenerativen Neubildung von Lebergewebe bedeutet, welche auf einen Ersatz der Randdefecte der alten Läppchen durch appositionelle Anbildung von neuem Lebergewebe von aussen her hinausläuft; es bildet sich also um die arrodieren Läppchen eine marginale Regenerationszone, in welcher die reichlichen neugebildeten Gallengangssprossen einer Umbildung in Lebergewebe entgegengehen. Im ganzen handelt es sich um denselben Regenerationsprocess, wie er von MEDER ¹⁾ und vom Verfasser ²⁾ bei acuter gelber Leberatrophie beobachtet worden ist, und es sei hier auf die dort von mir gegebenen diesbezüglichen Abbildungen verwiesen ³⁾.

¹⁾ MEDER, Ueber acute Leberatrophie mit besonderer Berücksichtigung der dabei beobachteten Regenerationserscheinungen. Nachtrag von MARCHAND. Ziegler's Beitr. Bd. XVII, 1895.

²⁾ STROEBE, Zur Kenntniss der acuten Leberatrophie etc. Ziegler's Beitr. Bd. XXI, 1897.

³⁾ AUFRECHT hat (Eulenburs Realencyclopädie, Bd. XIII, 1897, Art. Acute gelbe Leberatrophie) den Versuch gemacht, diese von den meisten Untersuchern als neugebildete Gallengänge aufgefassten Gebilde in Uebereinstimmung mit wenigen Forschern (z. B. KLEBS) als umgebildete, functionsunfähige Leberzellbalken zu deuten. Indem ich mir vorbehalte an anderer Stelle näher auf diese Frage einzugehen, sei hier nur bemerkt, dass ich in den von AUFRECHT angeführten Gründen nichts finden kann, was für seine Auffassung beweisend ist. Zunächst wäre es zur Vermeidung von Unklarheiten wohl zweckmässig, wenn man für die fraglichen Zellschläuche und

Übrigens sei ausdrücklich bemerkt, dass auch bei unbehandelter Meer-schweinchentuberkulose (z. B. bei Controlltier B) Neubildung vom Gallengängen, ebenfalls stellenweise mit der Tendenz zur Umwandlung in Leberzellbalken, vorkommt. Doch hat dort dieser Regenerationsversuch im ganzen einen geringeren Effect, da das unaufhaltsam rasche und viel intensivere Fortschreiten des tuberkulösen Leberprocesses bis zu dem frühen Tode des Tieres zu einer ausgiebigeren Entwicklung desselben weder Gelegenheit noch Zeit lässt.

Eine Reihe von Einzelheiten aus dem Befund bei den länger behandelten Tieren (M. IV bis VI) verdient noch Erwähnung. In den grösseren Blutgefässen und Lebercapillaren sowie in den Gallengängen und Gallencapillaren

Stränge nicht, wie AUFRECHT das thut, den Namen neugebildete Gallencapillaren, sondern neugebildete Gallengänge gebrauchen und dem heutigen Wortgebrauch entsprechend die Bezeichnung Gallencapillaren für die intralobulären, innerhalb der Leberzellenbalken verlaufenden und von den Leberzellen selbst begrenzten Teile der Gallenabführungswege reservieren würde.

Nur zufolge einer Verwechselung dieser beiden Begriffe konnte AUFRECHT versuchen seine Anschauung von der Natur jener Zellschläuche durch die Deduction zu stützen, dass eine aus einer Zellwucherung hervorgehende Neubildung von Gallencapillaren schon deswegen eine Unmöglichkeit sei, weil die Gallencapillaren keine eigene zellige Wandbekleidung besitzen. Das ist wohl ein Streit gegen ein Phantom. Denn nach Ansicht der meisten Forscher ist von einer Wucherung dieser eigentlichen Gallencapillaren nicht die Rede, sondern in Frage stehen die kleineren mit eigenem Epithel versehenen interlobulären Gallengänge und besonders, wie ich hervorgehoben habe, die kurzen Verbindungsstücke von diesen bis zum Läppchenrand. Die Hypothese von der Wucherung der interlobulären Gallengänge ist nach AUFRECHT „ebenso unbegründet wie genial“, da nicht einmal eine Wucherung ihrer Zellen dafür ins Feld geführt werden könne. Dieses Argument ist nicht stichhaltig: schon MEDER hat in der übrigens von AUFRECHT citierten Arbeit (Ziegler's Beiträge Bd. XVII, 1895), wenn auch spärlich, Mitosen in Gallengangsepithelien zu Gesicht bekommen, und ich selbst habe (Ziegler's Beitr. Bd. XXI, 1897) reichlich Gelegenheit zu solchen übrigens mit bekannten experimentellen Erfahrungen (PODWYSSOZKI u. A.) sehr wohl übereinstimmenden Beobachtungen gehabt. Das Auftreten eines Spaltes zwischen den epithelialen Zellschläuchen und ihrer Bindegewebshülle, aus welchem AUFRECHT mit so viel Nachdruck den regressiven Charakter dieser Schläuche zu deducieren sucht, ist wohl ganz unerheblich und spricht mehr gegen die von AUFRECHT verwandte mikroskopische Technik als für seine Anschauung. Was lag denn intra vitam in diesen breiten Spalten? Bei geeigneter Technik wären dieselben wohl nicht gefunden worden. Wenn sich nach dem Mikrotomieren von Stücken, die aus absolutem Alkohol heraus ohne Einbettung geschnitten werden, solche Spalten finden, so muss man diese eben am wahrscheinlichsten als postmortale, der Technik zur Last fallende Schrumpfungs- und Zerrungsvorgänge deuten, zumal wenn die Leber nach dem ausgedehnten degenerativen Parenchymschwund ihre innere Cohärenz eingebüsst hatte und dann offenbar besonders zu derartigen arteficiellen Schrumpfungen und inneren Verschiebungen ihrer Teile disponiert war. Schliesslich muss ich der von AUFRECHT in seinem Sinne verwerteten Angabe entgegentreten, dass die neugebildeten Gallengänge die Richtung und Configuration der normalen Gallencapillaren (es sind hier offenbar die eigentlichen intralobulären gemeint) einhalten. Dies kann vor-

treten manchmal starke Stauungserscheinungen auf, welche sich durch eine beträchtliche Füllung und Erweiterung der betreffenden Lumina kundgeben und bei den Gallengängen bis zur Bildung von etwa hanfkorngrossen Cysten (M. VI) mit Cylinderepithelauskleidung und mit fädigem und körnigem (bei Saffraninfärbung rotem) Inhalt führen. Diese Stauungserscheinungen erklären sich ohne weiteres durch Verlegung und Compression mancher Gefässe durch die interstitielle Bindegewebsentwicklung. Die ungleichmässige Ausbildung der Stauungserscheinungen besonders in den Gallenwegen steht mit der Annahme solcher lokaler Hindernisse sehr wohl im Einklang; für die Blutstauung in den Lebercapillaren kommt ausserdem wohl die später noch zu erwähnende fettige Degeneration des Herzmuskels bei einzelnen Tieren und die Lungentuberkulose in Betracht, wofür auch die stellenweise beträchtliche Erweiterung der Lebervenen und Centralvenen und der zunächst an diese letzteren angrenzenden Lebercapillaren spricht; im Umkreis der Vena centralis führt die Stauung oft zu den bekannten Bildern stärkster Atrophie der Leberzellbalken.

Bemerkenswert sind noch kleine eigenartige Nekroseherdchen, welche sich nicht selten im Innern sonst relativ erhaltener Leberläppchen bei den behandelten Tieren ziemlich regelmässig vorfinden. In den früheren Stadien bestehen diese Herdchen, welche in einem meist nicht breiten Sector des Leberläppchens mit Vorliebe die intermediäre Partie zwischen Vena centralis und Läppchenperipherie einnehmen, einfach aus einer kleinen Gruppe kernloser, nekrotischer, fettig zerfallender Leberzellbalken, zwischen welchen die Capillarendothelien noch mit normaler Kernfärbung erhalten sind. Entzündliche kleinzellige Infiltration ist in diesen Herdchen nicht vorhanden. Später (M. IV bis VI) nimmt in den Herdchen mit zunehmendem Zerfall der Leberzellen das Bindegewebe etwas zu; auch kann in ihnen eine Ablagerung von Kalk stattfinden. Da ich solche kleine Leberzellennekrosen auch in der tuberkulösen Leber unbehandelter Meerschweinchen gesehen habe, so haben dieselben wohl keine Beziehung zur TR-Behandlung.

Einzelne Lebercapillaren enthalten auch noch in den späteren Stadien (M. V u. VI) eine ziemlich grosse rundliche, die Capillare ausfüllende und ausweitende polynucleäre Riesenzelle; es gelang jedoch nicht, in diesen Zellen noch Tuberkelbacillen nachzuweisen; ihr Protoplasma schliesst nicht selten braunes fein- und grobkörniges Pigment ein.

Bei Meerschweinchen VI, dem nach der zweiten Behandlungsperiode verstorbenen Tier, erhält das mikroskopische Bild des Lebergewebes an allen

kommen und wird vielleicht dann der Fall sein, wenn die Gallengangssprossen in die von den untergegangenen Leberzellbalken gelassenen Lücken hineinwachsen; häufig ist jedoch die Anordnung der Gallengangssprossen sowohl bei den betreffenden menschlichen Lebererkrankungen als auch bei der oben beschriebenen Lebertuberkulose des Meerschweinchens eine durchaus unregelmässige, ohne irgend welche Aehnlichkeit mit der Anordnung der Leberzellbalken beziehungsweise der in ihnen verlaufenden Gallencapillaren. Ausdrücklich sei hervorgehoben, dass ich nach eigenen Beobachtungen das Vorkommen rückgebildeter atrophischer Leberzellbalken bei den betreffenden Krankheitsprocessen nicht bezweifeln will; aber diese regressiv veränderten Leberzellbalken erscheinen bei Anwendung geeigneter Methoden, wie das auch bei der Lebertuberkulose der Meerschweinchen evident ist, histologisch deutlich different von jenen Gallengangswucherungen und sind meistens dem degenerativen Schwund verfallen.

den zahlreichen untersuchten Stellen ein eigenartiges Gepräge durch zahlreiche kleine herdförmige Ansammlungen polynucleärer Leukocyten im Innern solcher Leberläppchen, die sonst nicht von der tuberkulösen Erkrankung affiziert sind. Diese Herdchen erweisen sich als ursprüngliche Leukocyten-thromben in erweiterten Lebercapillaren. Manchmal scheint in der thrombosierenden Leukocytenmasse noch eine der eben erwähnten polynucleären Riesenzellen versteckt zu sein. Weiterhin dehnt sich die Leukocyteninfiltration auf das in nächstem Umkreise um die thrombosierte Capillare herumliegende Lebergewebe aus, welches dann manchmal kernlos, nekrotisch wird. Ein grosser Teil der Leukocyten zeigt Zerfallserscheinungen an Kern und Protoplasma. In diesen Herdchen konnten weder Tuberkelbacillen, noch bei Anwendung verschiedener Färbemethoden irgend welche andere Bakterien gefunden werden. Auch diese Herdchen habe ich in grösserer Anzahl bei nicht behandelter Lebertuberkulose zu Gesicht bekommen, kann sie somit nicht direct mit dem TR in Zusammenhang bringen. Da sie sich gerade in der Leber von Meerschweinchen fanden, die nach Infection mit TR-Tuberkulose an sehr langsam verlaufender abgeschwächter Tuberkulose erkrankten und im ganzen nur geringe tuberkulöse Leberveränderungen aufwiesen, so liegt es nahe, die Herdchen als lokale Wirkung importierter, aber nicht zum Auswachsen gelangter (und dann abgestorbener) abgeschwächter Tuberkelbacillen, als abortive Tuberkel zu betrachten.

In den **Lungen** ist die Entwicklung der tuberkulösen Herde im Anschluss an die Verzweigungen der Art. pulmonalis sehr auffällig; in günstigen Uebersichtsbildern bei schwacher Vergrösserung hängen oft die noch kleinen grosszelligen tuberkulösen Herde (z. B. bei Meerschweinchen I) an den Ausbreitungen der Lungenarterie wie Beeren an einem Zweig. Die Blutgefässe sind auch an Stellen, wo keine tuberkulösen Herde sitzen, oft von einem perivascularären Saum von Rundzellen eingefasst, der jedenfalls viel ausgeprägter ist, als der schmale, lichte Rundzellensaum, welcher auch in der normalen Meerschweinchenlunge die Blutgefässe oft begleitet. Die Lungenarterienäste enthalten an den Stellen, wo ihnen Tuberkel ansitzen, häufig leukocytenreiche Thromben und zeigen daselbst starke entzündliche Infiltration der eigentlichen Gefässwand selbst; nicht selten sieht man daher im Centrum eines tuberkulösen Herdchens ein thrombosiertes, entzündetes Aestchen der Art. pulmonalis im Querschnitt. In diesen Thromben wie in der veränderten Gefässwand finden sich Tuberkelbacillen. Der ganze Befund deutet auf eine hämatogene Infection der Lunge durch die Bahn der Pulmonalarterie. Später beobachtet man auch einzelne kleine tuberkulöse Herde in den Lymphknötchen, welche bekanntlich in nicht geringer Zahl in der Meerschweinchenlunge eingelagert sind.

Die tuberkulösen Lungenherde bestehen in ihren mittleren Parteen aus dem oft erwähnten grosszelligen Gewebe und enthalten dort bei behandelten und unbehandelten Tieren häufig Riesenzellen und schon frühzeitig kleine Nekrosefelder mit fettigem Zellzerfall. Die Epithelioidzellen schliessen oft reichlich braunschwarzes körniges Pigment in ihrem Protoplasma ein. Bei manchen Tieren bietet daher das Centrum der tuberkulösen Herde, nachdem die Naturfarbe des Organs durch Alkoholhärtung abgeblasst ist, schon bei Betrachtung mit blossen Auge eine auffallend graubraune Färbung. Mit Ferrocyankalium und Salzsäure behandelt nimmt dieses Pigment nicht die blaue Färbung des Hämosiderins an, zeigt nur manchmal einen Stich ins braungrünliche. Nur selten erscheinen neben den braunen einzelne blaue

Körner in den Zellen, deren Protoplasma im übrigen häufig einen diffusen blassblauen Ton zeigt. Ob das braunschwarze körnige Pigment eingeatmeter Staub ist, oder ein im Körper gebildetes Pigment, mag dahingestellt bleiben.

In den centralen Gebieten der Herde ist die ursprüngliche Lungenstruktur durch die Entwicklung des grosszelligen Gewebes meist ganz verwischt; Alveolarlumina sind dort nicht mehr erkennbar. Nur hie und da noch kann man in dem dicht gewordenen Gewebe eine Andeutung des früheren alveolären Baues erkennen.

Die Mitte der Herdchen ist jeweils von einer Zone umgeben, in welcher die Lungenstruktur noch deutlich aber verändert ist. In dieser äusseren Zone ist das Bindegewebe der interalveolären oder interlobulären Septen verbreitert und etwas mit Rundzellen infiltriert; die Alveolen sind dementsprechend, je näher gegen den eigentlichen Tuberkel, desto stärker verengt, zum Teil auch anscheinend obliteriert, oft nur spaltförmig und nicht mehr von dem normalen dünnen Plattenepithel ausgekleidet, sondern von höherem bis cubischem, manchmal auch niedrig cylindrischem Epithel, drüsenschlauchartig. Die Alveolen der äusseren Zone enthalten neben wenigem fädigem Fibrin und blassem körnig geronnenem albuminösem Exsudat vorwiegend ziemlich grosse rundliche Zellen, von welchen manche etwas braunschwarzes körniges Pigment (ohne Eisenreaction) in ihrem Protoplasma einschliessen. Vielleicht sind diese Pigmentzellen (Staubzellen?) zum grossen Teil gequollene desquamirte Lungenepithelien. Sowohl noch wandständige wie schon abgelöste Epithelzellen, ferner auch Zellen des Lungenbindegewebes zeigen in dieser äusseren Zone nicht selten Mitosen, welche auch im Epithel kleinerer Bronchen, ferner auch in den Epithelioidzellen der eigentlichen Tuberkel zu finden sind. Während in der Mitte der Tuberkel capillare Blutgefässe fehlen oder doch nur noch recht spärlich übrig geblieben sind, besitzt die äussere Zone reichliche Capillaren, die schon bald nach Beginn der TR-Behandlung eine starke Blutfüllung zeigen. Rundzelleninfiltration ist in den Herdchen auch noch während des Frühstadiums der TR-Behandlung (M. I) nur in geringem Masse vorhanden.

Die einzelnen kleinen Herde können später (M. II, III) während der Behandlung durch Verschmelzung ihrer sich vergrössernden äusseren Zonen zu grösseren confluieren, so dass dann mehrere Tuberkel in einem gemeinsamen hyperämischen, katarrhalisch-pneumonischen Bezirk, der interstitielle Bindegewebswucherung zeigt, zusammenliegen. Die grosszelligen Tuberkel ihrerseits nehmen auch während der TR-Behandlung etwas an Grösse zu, indem sich die grosszellige Wucherung auf die in ihrem nächsten Umkreise gelegenen veränderten Alveolen des pneumonischen Bezirks ausdehnt.

Diese eben erwähnte Zusammensetzung aus Tuberkeln in pneumonischen Bezirken kommt auch den Lungenherden bei nichtbehandelter Tuberkulose zu. Bei TR-Tuberkulose ist die Vergrösserung der eigentlichen Tuberkel oft keine sehr beträchtliche, vielmehr bleiben dieselben bei der TR-Tuberkulose oft recht klein, wogegen die perituberkulären pneumonischen Bezirke sich oft stark verbreitern, besonders bei Tieren, wie Meerschweinchen III, welches sich ja auch in der Leber durch starke Wucherung des perituberkulären Gewebes auszeichnete.

Tuberkelbacillen finden sich sowohl in den grosszelligen Knötchen, als auch in der äusseren pneumonischen Zone, in letzterer nicht selten in den Zellen des Alveolarinhaltes.

Auch noch während der späteren Zeit der TR-Behandlung finden sich manchmal einzelne, nicht confluerte Tuberkel, entweder mitten in nicht er-

kranken Lungenbezirken oder auch nahe dem Rande der grösseren Herde, — Befunde die vielleicht darauf hindeuten, dass auch unter der Wirkung höherer TR-Dosen noch eine weitere Verbreitung der Tuberkulose stattfinden kann.

Stellenweise hat das grosszellige Gewebe der Herde die Wand eines Bronchus durchbrochen und ragt nun in Gestalt einer pilzförmigen Wucherung oder eines längeren, in der Richtung des Bronchus ausgewachsenen Zapfens ohne epithelialen Ueberzug in das Bronchiallumen. Auch in Aeste der grösseren Lungenvenen (bis zu 1 mm Durchm.), seltener der Lungenarterie ist das grosszellige Gewebe in ähnlicher Weise hineingewachsen; die intravasculäre Oberfläche der Wucherung trägt manchmal eine Kappe aus Thrombusmasse. Die in Bronchen oder Gefässe einragenden tuberkulösen Wucherungen enthalten nicht selten Tuberkelbacillen, sie sind manchmal in Nekrose und Zerfall begriffen. Sehr ausgebildet sind diese Einbrüche bei Meerschweinchen III, bei welchem Tier auch in der Leber die vasculären Processe sehr entwickelt sind, sie kommen übrigens auch noch bei dem zweimal behandelten Meerschweinchen VI vor. Die oben erwähnten thrombosierten Blutgefässe obliterieren zum Teil später fibrös; von der ursprünglichen Gefässwand bleiben oft nur noch Spuren in dem tuberkulösen Gewebe erkennbar.

An den unverkästen Tuberkelcentren und an den centralen Nekrosen der Tuberkel und grösseren tuberkulösen Herde kommen Veränderungen zur Beobachtung, welche zwar nicht absolut aber doch in dieser Ausdehnung eine Eigentümlichkeit der TR-Tuberkulose sind. Bei Tieren, welche zu grösseren TR-Dosen gelangt sind (von M. II an), werden viele der bacillenhaltigen Tuberkelcentren, sowohl der noch nicht nekrotischen, wie der schon verkästen, immer dichter von polynucleären Leukocyten durchsetzt, lösen sich manchmal durch Demarkation von ihrer Umgebung los und verfallen demnächst der eitrigen Einschmelzung. Der auf diese Weise entstehende dickliche „käsige“ Eiter enthält so neben polynucleären Leukocyten noch Elemente des zerfallenden Gewebes. Die Eiterzellen können weiterhin absterben und zerfallen; dann beherbergen die Höhlen blasse Massen, innerhalb welcher nur noch die Gestalten der kernlosen Eiterzellen schattenhaft zu erkennen sind.

So bilden sich in einem Teil der tuberkulösen Lungenherde kleine eitergefüllte Erweichungshöhlen, von denen manche nach den Bronchen durchbrechen und sich entleeren können; man findet dann in Bronchialästen nicht selten tuberkelbacillenhaltigen Eiter, untermischt mit den erwähnten grossen pigmenthaltigen Zellen. Gelegentlich kommen auch Durchbrüche dieser Erweichungen in Lungenvenen zu Gesicht. Die Wand der Höhlen wird von dem stehengebliebenen grosszelligen bacillenhaltigen „Epithelioidzellengewebe“ gebildet und erreicht nach Ablösung der Nekrose oft eine gewisse Abglättung gegen die Höhle zu, indem die innersten Zelllagen sich vorwiegend aus dünnen platten Elementen formieren. Durch weiterschreitendes Absterben und fettigen Zerfall der innersten Wandschicht können die Höhlen noch an Grösse zunehmen. Die eitrige Schmelzung und Höhlenbildung innerhalb der Lungenherde war besonders zahlreich entwickelt bei Meerschweinchen III und IV, von welchen sich, wie erinnerlich, Meerschweinchen III durch besondere Entwicklung der Erkrankung in der Leber und auch in der Lunge auszeichnete. Bei diesen Tieren finden sich in den verschiedensten Teilen der Lunge zahlreiche Höhlen von 1—3 mm Durchmesser. Eine Mitwirkung irgend welcher anderer Bakterien bei diesen Erweichungen kann mit verschiedenen Färbe-

methoden nicht konstatiert werden. Tuberkelbacillen finden sich sowohl in der Wand der Höhlen, als in den demarkierten nekrotischen Fetzen und im eitrigen Höhleninhalt.

Es entstehen also auf diese Weise in den tuberkulösen Herden kleine „Cavernen“, welche zunächst noch einen freien nekrotischen Pfropf enthalten, der später dann eitrig erweicht, — ein Vorgang, der sich im Verlaufe der gewöhnlichen Tuberkulose in der Meerschweinchenlunge an den unverkästen Tuberkeln nicht (BAUMGARTEN) und an den verkästen doch nur in geringerer Ausdehnung einzustellen pflegt. Tritt bei unbehandelter Tuberkulose etwas häufigere Erweichung der Lungenherde ein, so lässt sich oft eine besondere Ursache dafür nachweisen, so z. B. bei einem Tiere, welches neben der Tuberkulose noch eine Pneumonie hatte. Bei diesem Tier handelte es sich ausserdem nach der mikroskopischen Untersuchung weniger um eine eitrig Schmelzung, als vielmehr um eine Erweichung der Nekrosen infolge von ödematöser Durchfeuchtung.

Auf die histologischen Einzelbeobachtungen, welche SCHMAUS und USCHINSKY (l. c.) an ähnlichen eitrig erweichten tuberkulösen Lungenherden von Meerschweinchen machten, die nach BUCHNER mit Alkalialbuminat (Thymusextrakt) behandelt waren, muss ich mir versagen hier einzugehen. Es sei betont, dass in meinen Versuchen, wie schon bei den Lymphdrüsen bemerkt wurde, die eitrigen Erweichungsherde der Hauptsache nach von Tuberkeln und ihren Nekrosen ihren Ausgang nehmen. Daneben kamen in den Lungen meiner Tiere nicht gerade häufig etwas grössere keilförmige, infarktartige subpleural gelegene Herdchen vor, welche anscheinend nicht von einer centralen Tuberkelnekrose ausgehen, sondern ausser Tuberkeln auch noch Bezirke mehr oder minder pneumonisch veränderten Lungengewebes umfassen. Auch solche wohl auf Gefässverschlüsse zurückzuführende Nekrosen können eitrig erweichen.

Die eitrig Erweichung tritt nicht in allen tuberkulösen Lungenherden auf; in manchen derselben bleiben die Nekrosen bestehen und können eine starke Ablagerung von Kalk zeigen in Gestalt von unregelmässigen Körnern und Schollen, welche sich mit Hämatoxylin schwarzblau färben.

Auf die TR-Behandlung zurückzuführen ist wohl die starke capillare Hyperämie, welche sich bei den zu grösseren TR-Dosen gelangten Tieren in der perituberkulären pneumonischen Zone, sowie in den zunächst nach aussen von ihr liegenden, nur wenig veränderten Lungengebieten findet. Die Capillaren sind strotzend mit Blut gefüllt, und es sind in den hyperämischen Gebieten mehr oder minder umfangreiche Blutungen in die Lungenalveolen vorhanden.

Ferner verdient Erwähnung, dass ebenfalls bei den mit grösseren Dosen behandelten Tieren die perituberkuläre, pneumonische Zone einen viel reicheren Gehalt an kleinen Rundzellen vom Aussehen der einkernigen Leukocyten zeigt, als dies in den früheren Stadien der Behandlung der Fall war. Und zwar liegen diese Rundzellen sowohl in den verbreiterten interalveolären Septen, als auch im zelligen Inhalt der veränderten Alveolen. Auch manche Blutgefässe in den Herden enthalten verhältnismässig viele Leukocyten, doch hier nicht deutlich mehr, als bei unbehandelter Tuberkulose.

Die Blutgefässe, welche schon in der normalen Meerschweinchenlunge oft an ihrer Aussenfläche von einem dünnen Saum aus Rundzellen eingefasst sind, sind jetzt an vielen Stellen, auch dort wo gerade keine tuberkulösen Herde liegen, von einem sehr breiten und dichten Mantel solcher Zellen umschieden.

Auch in der Lunge scheint es in den tuberkulösen Herden zu einer ge-

wissen Rückbildung zu kommen, nachdem sich auch dort, wie in der Leber, während einer Zeit der TR-Behandlung (am stärksten bei Meerschweinchen III) die perituberkuläre pneumonische Zone beträchtlich ausgebreitet hatte. Dass bei Meerschweinchen V und Meerschweinchen VI, vielleicht dank der TR-Wirkung, die Entwicklung der Lungentuberkulose überhaupt nur relativ gering ist, wurde früher erwähnt. Da histologisch keine Merkmale dafür vorhanden sind, dass einmal vorhandene Herde vernarbt, geschwunden sind, so liegt hier neben Rückbildung im einzelnen Herd wohl auch von vorneherein eine geringere Entwicklung der Lungentuberkulose vor. Die eigentlichen oft mit centralen Riesenzellen versehenen Epithelioidzellentuberkel innerhalb der grösseren Herde sind bei Meerschweinchen V und Meerschweinchen VI auffallend klein, die Zone mit den verengten oder obliterierten Alveolen reicht viel näher an die Mitte der Tuberkel heran, oft bis fast an das kleine centrale Nekrosefeld, sodass sich die Frage erhebt, ob diese Verschiebung der Grenze auf eine Schrumpfung der Tuberkel oder auf ein Vorwachsen jener spalt- oder schlauchförmig veränderten Alveolen zurückzuführen ist.

In dieser Beziehung ist zu bemerken, dass auch in den Lungenherden sich Erscheinungen von Involution des tuberkulösen Gewebes bemerkbar machen, indem, wie früher in den anderen Organen geschildert, die volleren „epithelioiden“ Zellformen der Tuberkel dünneren langspindeligen Zellen Platz machen und sich faserige Zwischensubstanz entwickelt. So bilden sich auch in der Lunge um die kleinen zum Teil aus Epithelioidzellen mit Riesenzellen bestehenden, zum Teil verkästen oder eitrig erweichten Tuberkelcentren Zonen aus dichtem grobfaserigem Gewebe, dessen Balken und Fasern mit Giesonfärbung leuchtend rot und zum Teil „hyalin“ erscheinen; und auch in den verdickten interalveolären Scheidewänden der äusseren pneumonischen Zone, manchmal auch in der Umgebung grösserer Blutgefässe, treten solche rote grobe Fasern auf. Allerdings scheint in der Lunge diese Sklerosierung der Herde weniger intensiv zu sein, als in der Leber und den Lymphdrüsen.

Dabei bleiben in der Lunge, wie in den anderen Organen, trotz dieser fibrösen oder hyalinen Umwandlung die eigentlichen Tuberkel, wenn auch etwas verkleinert, doch bei allen Versuchstieren bestehen und enthalten jeweils, auch bei dem zweimal behandelten Meerschweinchen VI, noch Tuberkelbacillen.

Bezüglich der an den Lungenalveolen beobachteten Umwandlung zu engen schmalen Spalten oder mehr drüsenschlauchartigen Gebilden mit cubischem Epithel ist daran zu erinnern, dass die gleiche Veränderung auch beim Menschen zu sehen ist in einer ganzen Anzahl von Lungenerkrankungen, welche mit einer Verdickung des bindegewebigen Gerüsts der Lunge und damit auch der interalveolären Septen verbunden sind (Lues congenita, chron. Tuberkulose, verschiedene chronisch-pneumonische Processe). Ob später etwa mit den Rückbildungsvorgängen in dem tuberkulösen Gewebe wieder eine Zurückbildung dieser veränderten Alveolen nach der Richtung normaler Lungenluftzellen eintritt, oder ob die drüsenschlauchähnlichen Gebilde etwa in das Gebiet der Tuberkel activ vorwachsen, dafür lassen sich aus meinen Präparaten sichere Anhaltspunkte nicht gewinnen, so sehr nach Analogie anderer Regenerationsprocesse für diese Erscheinungen am Lungengewebe vielleicht eine derartige Deutung naheliegen mag. Wenigstens erblicke ich in dem Umstand, dass in den späteren Stadien die verzweigten spaltförmigen und drüsenschlauchartigen Gebilde in der perituberkulären Zone im ganzen

reichlicher, zum Teil auch wieder mit etwas weiterem Lumen versehen und (vielleicht dank einer Schrumpfung der Tuberkel) weiter gegen die Tuberkelmitte vorgeschoben erscheinen, doch keinen genügend sicheren Beweis für den tatsächlichen Eintritt einer solchen Regeneration, wenn anderseits auch diese Dinge vielleicht als ein gewisser Regenerationsversuch gedeutet werden dürfen. Ebensowenig kann man den in dem Epithel der veränderten Alveolen nicht selten auch noch in späten Stadien (Meerschweinchen VI) zu findenden mitotischen Kernteilungsfiguren ohne weiteres eine regenerative Bedeutung im Sinne einer Neuschaffung von normalem Lungengewebe zuerkennen, sondern diese Kernteilungen sind wohl in erster Linie eine Begleiterscheinung des in jenen Alveolen herrschenden intensiven desquamativen Katarrhs; die Zellneubildung im Epithel hat also wohl zunächst die Bedeutung des Ersatzes für die abgestossenen Zellen.

Etwas anders sind vielleicht die karyokinetischen Kernteilungen an Lungenepithelien zu beurteilen in den nicht erkrankten Gebieten, welche ausserhalb der tuberkulösen Herde und in beträchtlicher Entfernung von denselben liegen. Hier ist die Erklärung nicht ganz von der Hand zu weisen, dass, ähnlich wie von der Leber bekannt, der durch die Tuberkulose gesetzte Verlust von Lungengewebe in den ganzen übrig bleibenden Lungenteilen eine regenerative Wucherung der Lungenepithelien anregt, welche vielleicht auf eine Vergrösserung der respirierenden Oberfläche als Ersatz für das verlorengegangene Lungengewebe hinausläuft. Immerhin muss diese Deutung mit einer gewissen Reserve gegeben werden, da auch in den nicht tuberkulös erkrankten, sonst normalen Lungenbezirken nicht allzu selten eine mässige Desquamation des Lungenepithels zu beobachten ist.

In den **Nieren**, welche beim Meerschweinchen nach subcutaner Impfung nur ganz wenig oder gar nicht tuberkulös zu erkranken pflegen, finden sich nur bei zwei behandelten Tieren einzelne bacillenhaltige Tuberkel. Im übrigen sind bei keinem der Versuchstiere die Nieren normal, sondern es treten in Präparaten nach FLEMMING nicht unbeträchtliche Veränderungen des Nierenparenchyms hervor, besonders stark bei den Tieren mit längerer Dauer der Krankheit und Behandlung (von Meerschweinchen III an). Hauptsächlich ergriffen sind die Tubuli contorti, deren Epithelien jeweils Fetttröpfchen in grösserer oder geringerer Menge enthalten und manchmal zackige Schrumpfung des Kernes, gelegentlich auch gänzlichen Verlust desselben zeigen. Ferner ist sehr weit verbreitet ein körniger Zerfall und Desquamation der so veränderten Epithelien, welche dann als unregelmässige Klumpen und Schollen im Canallumen angehäuft liegen. Bei Meerschweinchen VI sind die Epithelien stark schaumig und blasig aufgequollen. Vielfach liegen in den Canälchen der Rinde und des Markes körnige und hyaline Cylinder. Gegenüber diesen Entartungserscheinungen treten anderseits regenerative Processe auf in Gestalt von nicht allzu seltenen mitotischen Kernteilungsfiguren in wohlerhaltenen Epithelzellen der Tubuli contorti. Die Verfettung erstreckt sich meistens auch auf die Epithelien der aufsteigenden Schleifenschenkel und jeweils auf die Sammelgänge. Dagegen bleiben die Glomeruli frei oder zeigen höchstens Spuren von Fetttröpfchen; ihre Gefässschlingen, die manchmal stark mit Blut gefüllt sind, enthalten bei einzelnen Tieren eine Anzahl polynucleärer Leukocyten; solche liegen auch gelegentlich in geringer Anzahl im Lumen von Harnkanälchen.

Fettige Degeneration der Nierenepithelien ist auch bei dem nicht behandelten Controlltier B vorhanden, doch erscheinen hier die degenerativen

Parenchymveränderungen geringer als bei den zu grossen TR-Dosen gelangten Versuchstieren. Ob die Nierenveränderungen auf Rechnung der Tuberkulose oder des TR, bzw. beider kommen, soll später nach Besprechung der TR-Wirkung bei nicht tuberkulösen Tieren erörtert werden.

Das **Herz** wurde bei Meerschweinchen IV bis VI nach FLEMMING's Methode untersucht. Die Ergebnisse sind ungleichmässig, insofern Meerschweinchen IV keine wesentlichen Veränderungen des Herzmuskels zeigt, während dagegen Meerschweinchen V im Papillarmuskel des linken Ventrikels eine starke fettige Entartung aller Muskelfasern bei undeutlicher Quer- und Längsstreifung aufweist. Sämtliche Muskelfasern sind hier von feinen Fetttröpfchen dicht durchsetzt. (Die Herzmuskelfasern des normalen gesunden Meerschweinchens enthalten keine Fetttropfen.) Einige an sich etwas breitere und hellere Fasern enthalten helle Vacuolen; neben diesen erscheinen eine Anzahl anderer Fasern auffallend schmal, dicht und dunkel. Bei Meerschweinchen VI sind nur hie und da helle Vacuolen in den Fasern zu sehen, dagegen fehlt fettige Entartung.

Im **Gehirn**, welches bei Meerschweinchen IV bis VI nach den Methoden von FLEMMING und von MARCHI untersucht wurde, finden sich im Protoplasma mancher Ganglienzellen der Grosshirnrinde Fetttropfen und helle Vacuolen; ausserdem zeigt das Protoplasma nicht selten Schrumpfung und Verdichtung, wobei die Zellen eine dichte bräunliche Beschaffenheit und unregelmässig zackige oder auch abgerundete Gestalt annehmen. Zu betonen ist, dass auch im Gehirn gesunder, durch Decapitieren frisch getöteter Meerschweinchen sich gelegentlich an Ganglienzellen Erscheinungen finden, welche das Aussehen von Schrumpfungsvorgängen bieten; vielleicht sind diese Bilder dort Artefacte durch unregelmässige Fixation. Auch Fetttropfen finden sich (in Präparaten nach FLEMMING) selten in Ganglienzellen des normalen Meerschweinchengehirns. Anwendung der NISSL'schen Färbung würde wohl eine nähere Präcisierung der bei den mit TR behandelten tuberkulösen Tieren doch etwas intensiveren Ganglienzellenveränderungen gestatten, — entsprechend den bei verschiedenen Intoxicationen neuerdings von GOLDSCHIEDER, FLATAU u. A. studierten Alterationen der Ganglienzellen. Im weissen Marklager der Grosshirnhemisphären sind ganz selten fettig entartete zerfallende Nervenfasern vorhanden.

Im **Rückenmark** sind bei Meerschweinchen IV bis VI fettig entartete Nervenfasern im ganzen recht selten da und dort in der weissen Substanz anzutreffen. Im Austrittsgebiet der Hinter- und Vorderwurzelfasern scheinen diese degenerierten Fasern vielleicht etwas häufiger zu sein, und bei Meerschweinchen VI ist im Dorsalmark im Vorderseitenstrang der einen Seite zwischen Vorderhornspitze und vorderem Umfang des Marks eine Stelle getroffen, in welcher recht zahlreiche longitudinal verlaufende fettig entartete Fasern herdförmig zusammen liegen.

Im **Ischiadicus** finden sich bei Meerschweinchen IV einige, bei Meerschweinchen V und VI ganz seltene Nervenfasern mit Zerfall und fettiger Entartung des Myelins und Zerfall des Achsencylinders.

Im ganzen sind die erwähnten degenerativen Veränderungen im centralen und peripheren Nervensystem mit Ausnahme der Ganglienzellenveränderungen im Grosshirn und des Degenerationsfleckes vor dem einen Vorderhorn bei Meerschweinchen VI recht geringfügige; eine wesentliche Bedeutung in der Frage nach der TR-Wirkung wird man ihnen kaum zuerkennen können.

Bezüglich der **Tuberkelbacillen** wurde schon hervorgehoben, dass sie sich in den tuberkulösen Herden sämtlicher mit TR behandelter Tiere jeweils mikroskopisch nachweisen liessen. Sie sind im allgemeinen in den späteren Stadien der Tuberkulose in nicht grosser Anzahl vorhanden. Doch ist in der geringen Bacillenmenge keine Wirkung des TR zu erblicken, da auch bei der unbehandelten Meerschweinchentuberkulose im späteren Verlaufe die Bacillenmenge in den Erkrankungsherden stark sinkt. Ob und wie weit etwa mit diesem Schwund der Bacillen eine Umwandlung in zur Zeit noch nicht darstellbare Dauerformen verknüpft ist, darüber sind bekanntlich die Meinungen verschieden. KOCH fasst dieses spätere Schwinden der Bacillen bei der experimentellen Tuberkulose des Meerschweinchens (und bei der menschlichen Miliartuberkulose) als eine Erscheinung auf, die auf Erwerbung eines gewissen Grades von Immunität gegen die Bacillen hindeute. Uebrigens ist ausdrücklich zu betonen, dass die tuberkulösen Herde bei einigen der behandelten Tiere reichliche Tuberkelbacillen enthalten, vor allem bei Meerschweinchen IV, auch bei Meerschweinchen V. Hieraus auf eine Vermehrung der Bacillen unter Einfluss des TR zu schliessen scheint mir indessen doch nicht angebracht zu sein.

Die Bacillen liegen bei unsern Versuchstieren, wenn nichts anderes angegeben ist, vorzugsweise in den tuberkelartig gebauten Knötchen, und dort gerne innerhalb von Riesenzellen, oder in dem centralen Nekrosefeld des Tuberkels. Sind sonst in einem Erkrankungsherd die Tuberkelbacillen selten, so findet man sie am ersten in diesen Nekrosen.

Häufig sind Formveränderungen der Tuberkelbacillen zu beobachten, einmal das bekannte körnige Aussehen der Stäbchen, welche dann wie eine Kette aus meist etwas verschieden grossen Körnchen aussehen. Ferner tragen manche Bacillen kleine knöpfchenförmige Verdickungen oder Auswüchse am Ende oder auch irgendwo an der Seite; diese Verdickungen zeigen die gleiche Fuchsinfärbung, wie das übrige Stäbchen. Auch kommen helle Lücken innerhalb des dann meist etwas gequollenen Bacillenleibes vor, und eine nicht selten wiederkehrende Veränderung ist die, dass der Bacillus spindelförmig aufgetrieben ist und in der mittleren, am stärksten verdickten Partie eine ebenfalls spindelige oder längsovale, in der Längsachse des Bacillus liegende helle Lücke enthält.

Ob derartige Veränderungen der Tuberkelbacillen, welche auch von anderen Untersuchern bei Behandlung sowohl mit altem Tuberkulin wie mit dem neuen Präparat TR gesehen wurden, in irgendwelcher Weise als eine directe Wirkung dieser Mittel aufgefasst werden dürfen, erscheint fraglich. Selbst wenn, wie es bei meinen Versuchstieren den Anschein hat, diese Veränderungen der Tuberkelbacillen bei den Tieren mit längerer Dauer der Krankheit und der Behandlung etwas häufiger sind, als bei den früheren Stadien, so könnten dieselben doch auch nur Erscheinungen sein, welche zum gewöhnlichen Ablauf der Entwicklung des Tuberkelbacillus gehören, und bezüglich deren es einstweilen noch dahingestellt bleiben muss, ob sie alle die Bedeutung einer Degeneration des Tuberkelbacillenleibes besitzen, oder ob manche von ihnen mit der Ausbildung von sporenartigen Dauerzuständen und dergleichen zusammenhängen, wie solche von manchen Forschern für den Tuberkelbacillus angenommen werden. Die körnige Veränderung der Tuberkelbacillen kommt bekanntlich auch bei nicht behandelter Tuberkulose genugsam zu Gesicht, sie ist aus gewöhnlichem menschlichem tuberkulösem

Sputum hinreichend bekannt; und da ich auch die Anschwellungen und hellen Lücken bei unbehandelter Tuberkulose beobachtet habe, so glaube ich diesen Dingen keine besonderen Beziehungen zum TR zuerkennen zu dürfen.

Die mit der Ferrocyankalium-Salzsäure-Methode vorgenommene systematische Untersuchung der Organe auf **hämatogenes eisenhaltiges Pigment** hatte den Zweck, klarzustellen, ob sich etwa auf diesem Wege eine Zerstörung roter Blutkörperchen, welche einer toxischen Wirkung des TR zur Last fallen würde, aus Ablagerungen des Hämosiderins feststellen liesse. Die Verhältnisse liegen, wenigstens in den untersuchten Organen, für eine Beantwortung dieser Frage recht wenig günstig. Man findet beim Meerschweinchen in den Lymphdrüsen, der Leber, Lunge sowohl beim gesunden, wie beim einfach tuberkulösen und bei dem mit TR behandelten tuberkulösen Tier, wenn überhaupt, dann meist nur sehr spärliche körnige Hämosiderinablagerungen in den Zellen des Blutgefässbindegewebsapparates und in den eigentlichen Parenchymzellen; die Niere erweist sich sogar jeweils frei von eisenhaltigem Pigment. Etwas reichlicheres körniges blaufärbtes Pigment findet sich in der Lunge im bindegewebigen Gerüst, in Capillarendothelien und manchmal auch in Lungenepithelien bei Meerschweinchen I. Bei Meerschweinchen IV enthalten die Lymphbahnen, weniger die Lymphstränge in noch nicht tuberkulös erkrankten Partien der Bronchialdrüsen ziemlich reichliche Zellen, die stark mit körnigem Hämosiderin beladen sind. Das eigentliche tuberkulöse Gewebe ist im allgemeinen sehr arm an Hämosiderin, besonders an der körnigen Form desselben, während eine blasse diffuse Blaufärbung des Epithelioidzellengewebes nicht selten ist. Der Randbezirk der Tuberkel oder auch der grösseren tuberkulösen Herde zeigt manchmal eine etwas lebhaftere Blaufärbung, bedingt durch stärkere diffuse Bläuung des Zellprotoplasmas sowie auch durch Einlagerungen von körnigem Eisenpigment; wahrscheinlich bilden die in diesem Gebiet sich vollziehenden localen Circulationsstörungen in den dem Schwund verfallenen Blutgefässen, Blutungen, Thrombosen eine locale Ursache für diese Pigmentbildungen. Ähnlich erklären sich wohl auch die kleinen Herdchen von blutpigmentreichen Zellen an verschiedenen Stellen der periportalen Gewebswucherung in der Leber; augenscheinlich kommt dort noch dazu, dass Leberzellbalken, welche, durch die Bindegewebswucherung abgesprengt und eingeschlossen, der Atrophie und Degeneration verfallen, im Verlaufe dieser regressiven Metamorphose reichlich körniges Eisenpigment in ihrem Protoplasma ablagern. Auch sonst trat diese Neigung untergehender Leberzellen zur Eisenablagerung manchmal hervor, so z. B. in den kleinen Leberzellnekrosen von Meerschweinchen IV und anderen Tieren (cf. S. 74).

Für die Frage nach einer toxischen Blutzerstörung käme (neben dem Knochenmark) ganz vorwiegend die Milz in Betracht als dasjenige Organ, in welchem die zu Hämosiderin umgewandelten Trümmer und Reste der roten Blutkörperchen zum grossen Teil abgelagert werden. YAMAGIVA hat bei Versuchen mit dem alten Tuberkulin in den Tuberkelherden der Meerschweinchenmilz stärkere und frühzeitigere Pigmentablagerung gesehen bei den behandelten Tieren; vielleicht dürfte diese Pigmentierung dort von den Blutungen herrühren, welche nicht selten um die Tuberkel herum infolge des alten Tuberkulins eintraten. Bei meinen Versuchen mit TR war ein besonderer Gehalt an Pigment in den tuberkulösen Milzherden nicht zu constatieren; das Epithelioidzellengewebe der Herde war manchmal blass diffus blau gefärbt, und einige Zellen enthielten auch blaue Körner in nicht grosser Menge. Für die Ent-

scheidung der Frage, ob unter der TR-Wirkung eine vermehrte Ablagerung hämatogenen Pigmentes in der Milz stattfindet, ist das Meerschweinchen ein ungeeignetes Versuchstier, weil schon die normale Meerschweinchenmilz ausserordentlich reich an Hämosiderin ist. Ein nach Vorfärbung mit Lithioncarmin nach der Ferrocyankalium-Salzsäure-Methode behandelter Schnitt aus der normalen Meerschweinchenmilz zeigt schon bei Betrachtung mit blossen Auge die Milzpulpa intensiv blau gefärbt, während sich die Follikel und Follikularstränge als rote Punkte und Streifen von diesem blauen Grunde abheben. Mikroskopisch erweisen sich die Follikel fast frei von Eisenpigment, während von den Zellen der Pulpa ausserordentlich zahlreiche körniges Hämosiderin in grosser Menge neben diffuser Blaufärbung des Protoplasmas aufweisen. Und zwar betrifft dies Pulpazellen von sehr verschiedener Grösse und Form des Protoplasmas und Kernes, sowohl solche, welche in dichter Lage mehr wandständig den schmalen bindegewebigen Septen zwischen den einzelnen Bluträumen der Pulpa anliegen, als auch solche, die frei im Blut in der Mitte der Bluträume suspendiert sind.

Dieser Reichtum der Milzpulpa an Hämosiderin bleibt nur im Frühstadium der Tuberkulose bestehen, mag vielleicht dort noch etwas gesteigert sein, so z. B. bei Meerschweinchen I, wo durch jene S. 60 beschriebenen stark eisenpigmenthaltigen Riesenzellen Verstopfungen einer Anzahl von Bluträumen zustande kommen. Auch zeigen im Frühstadium der TR-Tuberkulose die in den Follikeln sich ausbildenden Tuberkel ausnahmsweise einmal (bei M. II) ziemlich reichlichen Gehalt an körnigem Eisen.

Später aber, wenn sich unter hochgradiger Erweiterung der Bluträume in der Pulpa die Stauungsmilz ausbildet, nimmt der Gehalt der Milzpulpa an Eisenpigment ganz beträchtlich ab, ob der absolute Gehalt, ist fraglich, jedenfalls aber erscheint die Verminderung sehr hochgradig, weil mit der enormen Vergrösserung und Dehnung der Bluträume die den Wänden derselben anhaftenden und die freien pigmenthaltigen Zellen jetzt über einen viel grösseren Raum verteilt sind. Auch die tuberkulösen Milzherde aus den späteren Stadien sind arm an Eisenpigment, so dass sie ähnlich wie die Follikel bei der erwähnten Färbung makroskopisch als rote Flecke erscheinen, in welchen mikroskopisch manchmal blasse diffuse Bläuung des Zellprotoplasmas und höchstens ganz wenige blaue Körner sichtbar sind.

Wenn die Blutstauung in der Milz wieder zur Rückbildung gelangt (M. V u. VI), tritt auch der Eisengehalt der Pulpa wieder stärker hervor, ohne indes besonders hochgradig zu werden.

Im ganzen lässt sich aus diesen Verhältnissen wohl kaum eine sichere Antwort auf die Frage geben, ob das TR bei der Tuberkulosebehandlung Giftwirkung im Sinne einer Blutzerstörung entwickelt.

Um zu einer richtigen Würdigung der mikroskopischen Befunde bei der TR-Tuberkulose und zu einer zutreffenden und allseitigen Vorstellung über die Wirkung des TR zu gelangen wurden einige

Versuche über die Wirkung des TR auf nicht tuberkulöse Meerschweinchen

angestellt. Es erhielten von 4 gesunden Meerschweinchen jedes am 16., 21., 25., 28. X., 1. XI. 97 je 0,25 ccm TR in derselben Weise wie die früheren Versuchstiere am Bauche subcutan injiziert. Am 2. XI.

starb eines dieser Tiere, welches den Tag zuvor mit unregelmässiger etwas keuchender Respiration erkrankt war, an einer ausgedehnten Bronchopneumonie, die, wie durch Section und mikroskopisch kontrolliert wurde, nicht tuberkulöser Natur war. Die übrigen 3 Tiere erhielten weiter am 5., 10., 15., 19., 23., 27. XI., 2. XII. 97 wiederum je 0,25 ccm TR subcutan, so dass von diesen 3 Tieren jedes innerhalb von nicht ganz 7 Wochen 12 mal 0,25 ccm, etwa die von KOCH für Immunisierungsversuche angegebene Einzeldosis, also im ganzen 3,0 ccm TR erhalten hatte.

Von den 3 auf diese Weise behandelten Tieren wurde eines am 3. XII. 97, also einen Tag nach der letzten Injection, getötet. Ein weiteres wurde am 4. XII. 97 morgens tot im Käfig gefunden und das letzte ebenso am 6. XII. 97. Ob für den Tod dieser beiden Tiere, welche bis zuletzt in gutem Ernährungszustand und ohne sichtbare Zeichen von Krankheit waren, das TR verantwortlich zu machen ist, erscheint fraglich, besonders ist bezüglich des letztverstorbenen Tieres eine ungeeignete Behandlung durch das Wartepersonal nicht ausgeschlossen.

Das am 2. XI. 97 an Bronchopneumonie verstorbene Tier zeigte bei mikroskopischer Betrachtung im Herzen, in der Leber und in den Nieren intensive degenerative Processe verschiedener Art, welche zum Teil schon bei der Section auffielen. Erwähnt seien hier nur eigenartige, herdförmige Nekrosen von Lebergewebe, die von einem entzündlichen, an Kalkablagerungen reichen Saum eingefasst waren. Diese Nekrosen auf TR-Wirkung zu beziehen und danach jene Lebergewebsnekrosen bei den mit TR behandelten tuberkulösen Meerschweinchen (cf. S. 74) im gleichen Sinne deuten zu wollen, erscheint nicht angängig, da gerade das an Pneumonie verstorbene Tier allein von den 4 nicht tuberkulösen mit TR behandelten diese Lebernekrosen hatte. Ueberhaupt ist dieses Tier, dessen Leberveränderungen, dessen intensive fettige Entartung des Herzmuskels und dessen schwere degenerative Veränderungen des Nierenparenchyms wohl zutreffend als mit der Pneumonie zusammenhängend aufgefasst werden müssen, nicht für Schlüsse hinsichtlich der TR-Wirkung in Betracht zu ziehen.

Die bei den 3 anderen Meerschweinchen gefundenen Veränderungen waren weit weniger erheblich und im wesentlichen bei allen 3 übereinstimmend. Der Sectionsbefund war jeweils im wesentlichen ein normaler. Residuen der Injectionen waren am Bauch nicht nachweisbar. Nur das gewaltsam getötete Tier zeigte einige frisch rote punktförmige und etwas grössere Blutungen in den Lungen, deren Entstehung wohl durch die auf ungeeignete Weise vom Wärter bewerkstelligte Tötung mittels Strangulation am Halse bewirkt wurde. Die Leber war jeweils sehr blutreich. In der Milz waren die Follikel als weisse Pünktchen sichtbar, die Pulpa war rotgrau bis rotbraun gefärbt.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden im wesentlichen die histologischen Methoden angewandt, welche bei Untersuchung der tuberkulösen mit TR behandelten Tiere benutzt worden waren.

Der Herzmuskel war bei dem am 3. XII. 97 getöteten Tier normal, nur die Querstreifung stellenweise etwas weniger deutlich, bei den beiden andern von selbst gestorbenen fanden sich in nur wenigen Muskelfasern degenerative Zustände in Gestalt einiger heller Vacuolen. Fettige Entartung war in Osmiumpräparaten nach FLEMMING nicht zu constatieren.

Die Lungen zeigten starke Füllung des Capillarnetzes und an einzelnen Stellen nicht besonders ausgedehnte frische Blutungen in die Alveolen; das extravasierte Blut bestand aus wohl erhaltenen Blutkörperchen. Eines der spontan gestorbenen Tiere hatte ausserdem in vielen Alveolen blasse feinkörnige albuminöse Massen, die wohl als geronnene Oedemflüssigkeit zu deuten sind; manchmal war dabei auch eine mässige Desquamation der Lungenepithelien vorhanden.

In der Milz waren in der Mitte der Follikel deutliche hellere Keimcentren ausgebildet, bestehend aus etwas grösseren Zellen als die Lymphocyten des dunkleren Randsaumes. In den Zellen der Keimcentren fanden sich nicht selten Mitosen. Die Keimcentren enthielten ferner eine Anzahl grösserer Zellen, in deren Protoplasma verschieden geformte mit Kernfarben intensiv gefärbte Partikelchen und Körner lagen, FLEMMING's „Zellen mit tingibeln Körpern“. In zahlreichen Zellen der Pulpa, welche teils wandständig, teils frei in den Bluträumen lagen, fand sich sehr reichlich körniges gelbbraunes Pigment, welches mit Ferrocyankalium und Salzsäure die Blaufärbung des Hämosiderins zeigte.

Von Lymphdrüsen kamen die Bronchialdrüsen zur Untersuchung. In ihren Keimcentren fanden sich ebenfalls zahlreiche Mitosen und „Zellen mit tingibeln Körpern“.

In den Nieren zeigten die Epithelien der Tubuli contorti, der aufsteigenden Schleifenschenkel und der Sammelgänge hie und da feine (durch Osmium geschwärzte) Fetttröpfchen. Manchmal schien auch der freie Rand der Zellen in körnigem Zerfall begriffen, doch waren diese Epithelveränderungen im ganzen keine starken, jedenfalls viel unbedeutender als diejenigen bei den mit TR behandelten tuberkulösen Meerschweinchen. Manchmal lagen einige Rundzellen im Lumen von Sammelgängen. Die Glomerulusschlingen waren sehr stark mit Blut gefüllt, ebenso auch viele der übrigen kleinen Blutgefässe in Rinde und Mark.

In der Leber enthielten manchmal kleine Gruppen von Leberzellen etwas reichlichere Fetttropfen, während sonst im ganzen nur sehr wenig Fett vorhanden war. Dagegen kamen im Protoplasma der Leberzellen vielfach helle, farblose, runde Vacuolen oder Tropfen neben geschwärzten Fetttropfen vor; diese Vacuolen oder Tropfen konnten nicht als Fett gedeutet werden. Die Lebercapillaren waren stark mit Blut gefüllt, besonders die im Centrum der Läppchen gelegenen, ebenso auch die Centralvenen und grösseren Lebervenenäste sehr weit, so dass das bekannte Bild der Stauungsleber entstand.

Im Gehirn fanden sich bei dem gewaltsam getöteten Tier in einigen grossen Pyramidenzellen der Grosshirnrinde Fetttropfen, selten konnten an solchen Zellen auch Schrumpfungerscheinungen am Protoplasma und Kern nachgewiesen werden. Im ganzen waren diese Veränderungen nur gering-

fällig und jedenfalls bezüglich der TR-Wirkung von nur unsicherer Bedeutung.

Die Frage, ob das TR an sich bei nicht tuberkulösen Tieren toxische an parenchymatösen Degenerationen innerer Organe kontrollierbare Erscheinungen hervorruft, kann also vielleicht bezüglich der Nieren nicht ganz verneint werden, während die Befunde in den anderen Organen, so z. B. auch im Herzen, wohl unerheblich sind. Indes ist zu betonen, dass die Nierenveränderungen viel geringer sind als bei mit TR behandelten tuberkulösen Tieren, welche letztere ihrerseits auch wieder eine stärkere Nierenaffection aufwiesen, wie unbehandelte tuberkulöse Meerschweinchen. Es erscheint wohl ganz plausibel, dass Tuberkulose + TR die Nieren schwerer lädiert, als jeder einzelne Factor; denn das Zusammenwirken der beiden erzeugt ja doch wohl im Körper irgend welche durchaus nicht indifferente Stoffe, welche die unter dem Namen der „Reaction“ bekannten Krankheitserscheinungen hervorrufen, und von denen wohl leicht eine Schädigung des Nierenparenchyms ausgehen mag.¹⁾ Was die Bedeutung der Nierenveränderungen bei den mit TR injizierten nicht tuberkulösen Tieren noch mehr herabdrückt, ist der Umstand, dass man auch in den Nieren ganz gesunder, durch Decapitieren frisch getöteter Meerschweinchen nach meinen Erfahrungen bei Behandlung nach FLEMMING's Methode feinste (durch Osmium geschwärzte) Tröpfchen, also wahrscheinlich Fetttröpfchen, in den Epithelien, findet. Man trifft diese Tröpfchen dort bei Gebrauch der Oelimmersion ebenfalls in den Epithelzellen der Tubuli contorti, der aufsteigenden Schleifenschenkel und der Sammelgänge; immerhin sind sie doch in etwas geringerer Menge vorhanden als bei den mit TR injizierten nicht tuberkulösen Tieren.

Zusammenfassung.

Fassen wir nun das Ergebnis dieser nach verschiedenen Richtungen durchgearbeiteten Heilversuche an Meerschweinchen zusammen, so ist in erster Linie zu betonen, dass eine Ausheilung der experimentellen Meerschweinchentuberkulose durch die TR-Behandlung in keinem Falle gelungen ist. Jeweils bekamen die Tiere Allgemeintuberkulose, welche sich auch noch während der ersten Zeit der Behandlung augenscheinlich in den Organen ausbreitete und weiterhin als solche, wenn auch etwas modificiert, erhalten blieb. In der späteren Zeit der Behandlung während der Verabreichung höherer Dosen kann eine Verlangsamung im Fortschreiten des tuberkulösen Processes eintreten, welche im Fehlen der grossen Milz- und Leber-

¹⁾ REINHOLD (Münchener med. Wochenschr. 1898, Nr. 22) u. A. sahen beim tuberkulösen Menschen Albuminurie als Folge der TR-Behandlung auftreten.

nekrosen, manchmal auch in einer im ganzen geringen Entwicklung der tuberkulösen Herde einzelner Organe ihren Ausdruck findet. Während dieses nur wenig progressiven oder stationären Stadiums der Tuberkulose, welches wir als eine günstige Wirkung des TR auffassen dürfen, entwickeln sich einerseits in den tuberkulösen Herden stellenweise eine Reihe von Rückbildungsprocessen, welche zu narbigen Schrumpfung in verschiedenen Organen führen können. Andererseits gewinnen während dieses Stillstandes der Tuberkulose, welcher günstigen Falls das Leben der Tiere beträchtlich verlängern kann, die regenerativen Fähigkeiten der Organgewebe Zeit und Kraft sich zu entfalten.

Diese Hemmung im Fortschreiten der Tuberkulose rührt wahrscheinlich von einer Abschwächung der Virulenz her, welche der Tuberkelbacillus in dem mit TR behandelten Meerschweinchenkörper erleidet, wie aus den Impfversuchen mit TR-Tuberkulose hervorgeht. In dieser Abschwächung der Virulenz ist natürlich ein entschieden günstiges Moment der TR-Wirkung zu erblicken. Die verhältnismässig geringe Entwicklung der Tuberkulose in manchen Organen (Leber, Lungen) der länger lebenden Tiere ist wohl als Folge der Abschwächung der Tuberkelbacillen zu betrachten; es handelt sich wohl nicht nur um Schrumpfung der Herde, sondern zum Teil daneben auch um geringere Ausbildung von vorn herein.

Eine Abtötung der Tuberkelbacillen im Tierkörper, welche die Vorbedingung für eine definitive Heilung der Tuberkulose wäre, ist in meinen Versuchen nicht gelungen; alle Versuchstiere hatten in den tuberkulösen Herden noch Tuberkelbacillen, die sowohl mikroskopisch jeweils nachweisbar waren, als auch sich durch das Impfexperiment als noch lebende, infectionsfähige, wenn auch abgeschwächte Bacillen erwiesen.

Eine Schwund der eigentlichen Tuberkel findet im allgemeinen nicht statt, vielmehr zeigen sich in den tuberkulösen Gewebswucherungen gerade die eigentlichen Tuberkel als relativ beständige Gebilde, die zum grossen Teil, wenn auch nicht unverändert, doch deutlich trotz der TR-Behandlung bestehen bleiben, und in welchen sich vorzugsweise die Bacillen erhalten.

Die Eigenartigkeit des Verlaufes, welchen die experimentelle Meerschweinchentuberkulose unter der TR-Behandlung nimmt, ist durch zwei Phasen charakterisiert, welche an den tuberkulösen Herden jedes einzelnen und der verschiedenen Organe nicht immer zu gleicher Zeit und auch nicht bei jedem Tiere und jedem Organe mit der gleichen Intensität ausgeprägt sind.

Die erste Phase, welche vorwiegend in das Frühstadium der Behandlung fällt, ist gekennzeichnet durch entzündliche und proliferative Prozesse in den tuberkulösen Herden; es sind dies diejenigen Prozesse, welche der sogenannten localen Reaction des TR zugrunde liegen. Dieselben Prozesse kommen auch sonst am tuberkulösen Gewebe

nicht behandelter Tiere vor, gewinnen jedoch durch das TR erhöhte Intensität, die aber hinter derjenigen, welche bei der Localreaction nach altem Tuberkulin gesehen wurde, entschieden zurückbleibt. Sie spielen sich hauptsächlich im perituberkulären Gewebe ab und treten dort auf als capilläre Hyperämie, locale Leukocytose (in Milz, Leber, Lungen), geringe Hämorrhagie, entzündliche Exsudation mässigen Grades in Form eines serösen oder kleinzelligen, selten fibrinösen Exsudates. In den tuberkulösen Herden der Lymphdrüsen und Lungen kann man das Vordringen der Entzündung in das Innere der eigentlichen Tuberkel und eitrige Erweichung verkäster und, was bei unbehandelter Tuberkulose ungewöhnlich ist, auch unverkäster Tuberkelcentren beobachten. Mit diesen entzündlichen Erscheinungen verbindet sich eine starke Proliferation der fixen Zellen des perituberkulären Gewebes der tuberkulösen Herde, die unter Umständen zu sehr reichlicher Entwicklung von grosszelligem tuberkulösem Granulationsgewebe führen kann.

Da die entzündlichen Erscheinungen entschieden geringer sind als beim alten Tuberkulin, so kommt die Gefahr der Verschleppung von Tuberkelbacillen mit dem verstärkten Lymphstrom aus den entzündlich aufgelockerten Geweben bei dem TR jedenfalls weniger in Betracht.

Wahrscheinlich sind die entzündlichen und proliferativen Prozesse der ersten Phase eben der Ausdruck jener Vorgänge im Tierkörper, welche zu der Abschwächung der Tuberkelbacillen daselbst führen.

Diese erste Phase ist an den Impfstellen ausgeprägt durch die vermehrte Secretion der Geschwüre, durch ihre anfängliche Grössenzunahme, durch die Reinigung der mittleren Teile des Geschwürsgrundes; sie tritt ferner zu Tage in entzündlichen Reizerscheinungen, welche an einer unter früherer TR-Behandlung bereits oberflächlich überhäuteten vernarbten, nur scheinbar geheilten Impfstelle bei Wiederaufnahme der TR-Injectionen beobachtet wurden. In den erkrankten Lymphdrüsen treten als Erscheinungen der ersten Phase Oedeme und hauptsächlich die unter der Behandlung stark vermehrten eitrigen Einschmelzungen der nekrotischen und nicht verkästen Tuberkelcentren und auch grösserer tuberkulöser Gewebstekrosen in den Vordergrund; ebenso in den Lungen, wo diese Erweichungshöhlen in Bronchen oder auch in Blutgefässe durchbrechen können. In der Leber beherrscht die sehr lebhafteste Proliferation des perituberkulären Gewebes das Bild; sie bewirkt hochgradige Staunung in den Pfortaderwurzeln, besonders in der Milz, und kann daher eine tödtliche Stauungsblutung aus der Milz begünstigen. Als Folgen dieser Proliferation können ausgedehnte, den ganzen Krankheitsverlauf gewiss erschwerende degenerative Zerstörungen des Leberparenchyms auftreten. Auch in der Lunge kann diese Gewebswucherung recht intensiv werden und dann zu häufigeren Einbrüchen tuberkulöser, bacillenhaltiger Gewebzapfen in Bronchen oder Blutgefässe führen.

Somit können die Erscheinungen dieser ersten Phase im ganzen

nicht als Heilungsvorgänge gelten, sind vielmehr zum Teil an und für sich als ungünstige Processe zu betrachten. So ist z. B. die durch die starke Gewebswucherung in manchen Organen erzeugte Ausbreitung des tuberkulösen Gewebes schon an und für sich gewiss kein willkommenes Ereignis, welches nur als Prophase für die spätere Involution und Schrumpfung in günstigerem Licht erscheint. Derselbe Vorgang, z. B. die eitrige Erweichung tuberkulöser Gewebsbezirke, kann in dem offenen Impfgeschwür zu einer Reinigung des Geschwürsgrundes führen, in der Lunge aber durch Einbruch der Herde in Bronchen- oder Blutgefäße zu einer Weiterverbreitung der Tuberkelbacillen in den Verzweigungen des Bronchialbaumes oder zu weiterem Transport derselben auf dem Blutweg führen. Die Einbrüche in Hohlgebilde wären somit an und für sich geeignet, den Verlauf der Allgemeintuberkulose des Meerschweinchens zu einem noch schlimmeren zu gestalten. Die generalisierte Tuberkulose der Meerschweinchen nach subcutaner Infection ist ihrem Wesen nach wohl eine hämatogene Miliartuberkulose; wahrscheinlich wird die Blutinfection durch den Ductus thoracicus von den zunächst erkrankten Lymphdrüsen her übermittelt. Solche Einbrüche in Blutgefäße fügen daher noch neue Quellen der Blutinfection hinzu. Da es sich aber bei den während der TR-Tuberkulose eintretenden Einbrüchen, welche doch erst zur Zeit der höheren TR-Dosen zustande kommen, doch wohl schon um abgeschwächte Tuberkelbacillen handelt, so ist diese Quelle der Blutinfection von weniger hoher Bedeutung, als bei hochvirulenten Bacillen.

Die zweite Phase besteht in einer Rückbildung des grosszelligen tuberkulösen Gewebes zu derbem faserreichem Spindelzellengewebe, welche noch während der späteren Behandlungszeit eintreten kann. Diese Umwandlung vollzieht sich hauptsächlich im perituberkulären Gewebe und vor allem in der Randschicht der eigentlichen Tuberkel. Sie führt zu Verhärtung der (nicht vereiterten) tuberkulösen Herde (Lunge) oder auch der ganzen tuberkulös erkrankten Organe (Lymphdrüsen, Leber), zu einer gewissen Rückbildung und Verkleinerung der Tuberkel und tuberkulösen Herde und zu narbiger Schrumpfung in manchen Organen, die besonders in der Leber deutlich ist. Die eigentlichen Tuberkel mit ihren Riesenzellen und Tuberkelbacillen kommen, soweit sie nicht vereitert sind, nicht zum Schwund, sondern bleiben grossen Teils in der angegebenen Weise verändert erhalten. Mit dieser Involution des tuberkulösen Gewebes tritt eine Verlangsamung im Fortschreiten des ganzen Krankheitsprocesses ein, welche wohl im wesentlichen der Ausdruck einer Abschwächung der Tuberkelbacillen ist, und dank deren nun die regenerativen Kräfte der Organparenchyme besonders in der Leber, dann an der Impfstelle, wohl auch in der Milz, den Lungen, vielleicht auch in den Lymphdrüsen Zeit und Gelegenheit zu ihrer Entfaltung finden, um nun die durch die Krankheitsherde gesetzten Organdefecte bis zu einem gewissen Grade wieder auszugleichen.

So kommen durch die Verbindung dieser Rückbildungsprocesse im tuberkulösen Gewebe mit der regenerativen Thätigkeit der Organparenchyme da und dort in einzelnen tuberkulösen Herden, wenn man so will, Heilungen, freilich nur locale, zustande, und es können durch diese Heilungen einzelne vorher schwer verunstaltete Organe ihrem normalen Zustand bezüglich der Grösse, Form und des inneren Aufbaues wieder näher gebracht werden (Impfstelle, Leber, Milz), ohne dass es jedoch gelungen ist, die Tuberkulose überall aus dem Körper zu eliminieren. Derartige locale Heilungen werden gelegentlich auch bei unbehandelter Tuberkulose beobachtet; allerdings treten sie dort in dem ohne Aufenthalt fortschreitenden Krankheitsprocess weniger in den Vordergrund und sind weniger häufig, als bei der in mancher Beziehung überhaupt geringer entwickelten oder in den späteren Stadien zurückgebildeten TR-Tuberkulose. Uebrigens können diese lokalen Heilungen auch bei der TR-Tuberkulose, wie die über subcutane Tuberkel hinweg stattfindende Ueberhäutung und Vernarbung der Impfgeschwüre zeigt, trügerische sein.

Bei wiederholter Behandlung können zu den Erscheinungen der zweiten Phase wieder solche der ersten von neuem hinzutreten.

Der Ansicht BAUMGARTENS¹⁾ (vgl. später S. 97), welcher die gesteigerten entzündlichen Erscheinungen der TR-Tuberkulose schon an und für sich ohne weiteres für den Ausdruck eines maligneren Verlaufes der Tuberkulose ansieht, kann ich in dieser Fassung nicht zustimmen. Denn wenn die vermehrte Entzündung später in günstigen Fällen, welche durch geeignete Behandlung länger am Leben erhalten werden konnten, ihre Grenze findet, und wenn ihr dann eine entsprechend stärkere fibröse Rückbildung und Schrumpfung der tuberkulösen Herde folgt, wie dies aus meinen Versuchen hervorgeht, so ist das entzündliche Vorstadium, wenn es auch gewisse Gefahren bringt, doch nicht schlechthin als eine maligne Gestaltung der Tuberkulose zu betrachten. Die Parallele mit dem an Rundzellen reichen Tuberkel einer hochvirulenten, rasch progressiven Tuberkulose und mit dem rundzellenarmen Epithelioidzellentuberkel der gutartigen Tuberkuloseformen trifft doch vielleicht für die Verhältnisse der TR-Tuberkulose nicht ganz zu. Denn die durch das TR willkürlich hervorgerufene Entzündung ist wohl doch nicht ohne weiteres auf die gleiche Stufe zu stellen mit den spontanen entzündlichen Erscheinungen in jenen Tuberkeln, welche durch hochvirulente Tuberkelbacillen bei rasch und unaufhaltsam progressiver Tuberkulose erzeugt werden. Es hat sogar eine gewisse Wahrscheinlichkeit, dass gerade die durch das TR hervorgerufenen reactiven entzündlichen Erscheinungen in den Körpergeweben es sind, welche mit Schuld an der daselbst erfolgenden Abschwächung der Tuberkelbacillen tragen. Aufgabe sachgemässer Behandlung ist es, die entzündliche Phase in den richtigen Grenzen zu halten.

¹⁾ Centralblatt für Bakt., 1898, Nr. 14.

Wie die entzündlichen und proliferativen Prozesse der ersten Phase zwar an und für sich nichts neues, fremdes in den Verlauf der Tuberkulose einführen, sondern nur graduelle Steigerungen und besondere Combinationen der im gewöhnlichen Verlauf der unbehandelten Tuberkulose vorkommenden Erscheinungen darstellen, so sind auch die Prozesse der zweiten Phase wiederum nur Steigerungen der auch bei gewöhnlicher Tuberkulose auftretenden Rückbildungsprozesse im tuberkulösen Gewebe und der regenerativen Thätigkeit der Organparenchyme.

So günstig dieser durch die zweite Phase eingeleitete mildere Verlauf der Meerschweinchentuberkulose an und für sich sein mag, so vermochten doch bei meinen Tieren diese zur Heilung tendierenden Erscheinungen keine thatsächliche allgemeine Ausheilung der Tuberkulose zu bewirken, da sie zu spät kamen und überdies die Tuberkelbacillen in den Krankheitsherden am Leben blieben.

Als ein durch die TR-Behandlung neu eingeführtes Moment von günstiger Bedeutung dürfen wir aber die Abschwächung der Tuberkelbacillen im Meerschweinchenkörper betrachten. Dieser Abschwächung ist es wohl zuzuschreiben, dass die TR-Tuberkulose in günstigen Fällen einen langsamen und milden Verlauf nimmt, wenn nämlich die Tiere die wenig günstigen Krankheitserscheinungen der ersten Phase, unter deren Einfluss wahrscheinlich die Abschwächung der Bacillen zustande kommt, überstehen können. Sollte es durch geeignete Behandlung gelingen, die Abschwächung der Tuberkelbacillen im Körper bis zur Abtötung zu treiben, so würden die Erscheinungen der zweiten Phase vollständig geeignet sein, eine totale Ausheilung der Tuberkulose herbeizuführen.

In theoretische Erörterung über die Frage, auf welche Weise im einzelnen die Wechselwirkungen zwischen den drei Componenten: den im Körper lebenden Tuberkelbacillen, den Körpergeweben, sei es den tuberkulösen oder den nicht selbst tuberkulös erkrankten (Milz!) und dem eingeführten TR zustande kommen, und wie aus diesen gegenseitigen Wirkungen die Abschwächung der Tuberkelbacillen und der milde Verlauf der TR-Tuberkulose resultiert, auf diese Dinge will ich nicht näher eingehen, ebensowenig auf die neueren Theorien über die Entstehung und das Wesen der Immunität. Es sei nur bemerkt, dass bei der TR-Tuberkulose die Localisation der intensiveren Entzündungserscheinungen in und um die verkästen oder unverkästen Tuberkelcentren darauf hinweist, dass gerade innerhalb dieser Tuberkelcentren, welche sich ja durch den reichlichsten Gehalt an Tuberkelbacillen auszeichnen, infolge der TR-Wirkung vielleicht eben von den dort vorhandenen Bacillen aus sich besondere chemische Producte bilden, welche auf die Leukocyten positiv chemotaktisch wirken und für die gesamte TR-Wirkung massgebend sind, indem sie nicht nur locale Wirksamkeit entfalten, sondern weiterhin auch mit dem Lymph- und Blutstrom in die Circulation ge-

langen. Ich verweise auf die interessante Arbeit von BABES und PROCA¹⁾, in welcher diese Probleme u. a. hinsichtlich der Wirkung des alten Tuberkulins discutiert werden.

2) Immunisierungsversuche an Meerschweinchen.

Nach KOCH's Angabe giebt man Meerschweinchen, welche man immunisieren will, von vornherein soviel TR, als sie gut resorbieren können, d. i. 2—3 mg Trockensubstanz = 0,2—0,3 ccm TR als Einzeldosis. Wie oft etwa diese Dosis zu wiederholen ist und innerhalb welcher Zeiträume, darüber finden sich bei KOCH keine Angaben, auch ist dort nicht bemerkt, ob es von Vorteil ist für die Erlangung der Immunität, die genannte Einzeldosis zu überschreiten, wenn höhere Dosen ertragen werden. Andererseits spricht sich KOCH dahin aus, dass bei der Immunisierung gesunder Tiere (und bei der Behandlung kranker) alles darauf ankomme, möglichst grosse Dosen beizubringen. „Natürlich müssen dieselben so bemessen sein, dass sie noch gut resorbiert werden, was sich leicht an dem Verhalten der Infiltration an den Injectionsstellen bemessen lässt.“

„Unter Einhaltung dieser Bedingungen ist es mir gelungen“, fährt KOCH fort, „eine grössere Anzahl von Meerschweinchen vollkommen zu immunisieren, sodass sie wiederholte Impfungen mit virulenten Culturen ertragen haben, ohne inficiert zu werden. Die Impfstellen verschwanden spurlos, und die der Impfstelle benachbarten Inguinaldrüsen waren noch Monate nach der Impfung in einigen Fällen ganz unverändert, in anderen nur ein wenig vergrössert, aber ohne sichtbare tuberkulöse Veränderungen; Tuberkelbacillen konnten in ihnen nicht aufgefunden werden.“ Ob der Nachweis der Tuberkelbacillen nur auf mikroskopischem Wege versucht wurde, oder ob etwa mit den Lymphdrüsen dieser Tiere Impfversuche an anderen Meerschweinchen angestellt wurden, erwähnt KOCH nicht. Bei anderen Tieren, bei welchen zur Zeit der ersten Impfung mit Tuberkelbacillen die Immunisierung noch nicht beendet war, trat eine Tuberkulose mit beschränkter Ausbreitung ein: entweder waren nur die Inguinaldrüsen verkäst bei sonst freien inneren Organen, oder aber es waren noch die Lungen tuberkulös erkrankt, während Leber und Milz nur Spuren von Tuberkulose zeigten oder ganz frei davon waren.

Ich habe meine Immunisierungsversuche den Angaben KOCH's, die über die Einzelheiten solcher Experimente allerdings wenig Positives enthalten, soweit als möglich angepasst. Vier erwachsenen Meerschweinchen wurden folgende TR-Dosen am Bauch subcutan injiziert:

Jedes der 4 Tiere erhielt am 5. I. 98 je 0,2 ccm; am 9., 15., 19., 22., 26., 29., 31. I. 98 je 0,25 ccm; am 3. II. 98 je 0,35 ccm und am 9. II. 98 je 0,4 ccm TR. Es wurden also in 5 Wochen 10 Dosen ver-

¹⁾ BABES u. PROCA, Zeitschr. für Hyg. und Inf., Bd. 23, S. 331.

abreicht, von welchen keine unter, die beiden letzten erheblich über der von KOCH angegebenen, gut resorbierbaren Einzeldosis für Meerschweinchen standen. Im ganzen erhielt jedes Tier 2,7 ccm TR. Am 7. II. 98, also nach der 9. Injection (von 0,35 ccm am 3. II. 98), warf eines der Tiere zwei kräftige, wohl ausgebildete Junge. Infiltrate waren an den Injectionstellen nie eingetreten, auch blieb der Ernährungszustand der Tiere während der Behandlung stets ein guter.

KOCH bemerkt, er habe den Eindruck gewonnen, dass die volle Immunisierung etwa zwei bis drei Wochen nach der Application grösserer Dosen eintritt; ich habe daher am 22. II. 98, also 14 Tage nach der letzten Injection von 0,4 ccm (4 mg Trockensubstanz) die 4 erwachsenen Meerschweinchen nebst den zwei jungen, fast am Ende der Injectionsbehandlung geworfenen Tieren innen am rechten Oberschenkel subcutan mit Tuberkelbacillen-Reincultur geimpft. Jedes dieser 6 Tiere sowie ein nicht vorbehandeltes Controllmeerschweinchen erhielt ein gut stecknadelkopfgrosses Partikelchen einer schön angewachsenen etwa 4 Wochen alten Glycerinagurcultur in eine Hauttasche eingeführt. Die Cultur war die erste Uebertragung von einer solchen, die direct aus Lebertuberkeln eines mit menschlichem Lungencaverneninhalte geimpften Meerschweinchens gewonnen worden war und war somit voraussichtlich von starker Virulenz. Ich verdanke die Ausgangscultur wiederum der Freundlichkeit des Herrn Prof. SCHOTTELIUS in Freiburg i. B.

Bei allen 6 Tieren ging die Impfung an; es entwickelte sich an der Impfstelle eine Anschwellung, und die Leistendrüsen der rechten Seite schwollen bald bis zu Erbsengrösse an.

Bemerkenswert ist, dass bei den 4 erwachsenen mit TR vorbehandelten Tieren die Anschwellungen an der Impfstelle, obwohl das verwendete Impfmateriel offenbar hochvirulent war, nie besonders gross wurden, und auch die auf der Kuppe der Anschwellungen sich entwickelnden Geschwüre waren 5 Wochen nach der Infection nicht über linsengross, zum Teil mit käsigem Grunde ausgestattet, zum Teil mit gelblichbraunen Borken belegt. In der folgenden Zeit zeigten die Impfstellen dieser Tiere Neigung sich abzuflachen, und die Ulcerationen verkleinerten sich noch. Bei drei der erwachsenen Tiere war, als sie 9 Wochen nach der Infection starben, die Rückbildung soweit fortgeschritten, dass nur noch eine ganz geringfügige Schwellung der Impfstelle mit einem etwa stecknadelkopfgrossen Borkchen auf der Kuppe bestand. Dagegen hatten sich bei den beiden jungen, am Schluss der TR-Behandlung geborenen Tieren frühzeitig an den Impfstellen breite Ulcerationen mit käsigem Grunde und infiltrierten Rändern entwickelt, welche bei dem Tode der Tiere ebenfalls 9 Wochen nach der Infection gut die Grösse eines silbernen Zwanzigpfennigstückes hatten. Bei dem nicht vorbehandelten Controlltier bildete sich ebenfalls frühzeitig ein sehr grosses rundes Impfgeschwür mit

käsigem Grund und wulstigen Rändern aus, welches 3 Wochen nach der Impfung gut markstückgross war, sich dann aber bis zum Tode des Tieres, 9 Wochen nach der Impfung, zu einem langen Streifen, der senkrecht zur Schenkelachse stand, zusammengezogen hatte. In den mittleren Partien war Ueberhäutung und Vernarbung eingetreten, während in den Winkeln unter braunen Borken eine graurote feuchte Geschwürsfläche lag. Bei der Section fanden sich sowohl unter diesem partiell vernarbten Impfgeschwür des Controlltieres, als auch unter den stark zurückgebildeten Impfstellen der mit TR vorbehandelten Tiere käsige Einlagerungen in der Subcutis.

Von den 6 Versuchstieren dieser Reihe starb eines in der 9. Woche nach der Infection, 4 Tiere (worunter die beiden Jungen) starben am gleichen Tage gerade 9 Wochen nach der Impfung, und das letzte 2 Tage später. Da beim Tode der 4 Tiere das Controlltier einen sehr matten kranken Eindruck machte und voraussichtlich nicht mehr lange zu leben hatte, so wurde dasselbe gleichzeitig getötet, damit ein Vergleich in der Entwicklung der Erkrankung möglich werde. Es wäre also bei diesen Versuchen das Controlltier etwas länger am Leben geblieben, als die behandelten Tiere, doch hätte, wie die Sectionen zeigten, die Differenz jedenfalls nur eine geringe werden können.

Sowohl die 4 erwachsenen mit TR vorbehandelten Tiere, als auch die beiden jungen am Schlusse der TR-Behandlung geborenen Meerschweinchen, als auch das Controlltier zeigten bei der Section in übereinstimmender Weise Allgemeintuberkulose von weitester Verbreitung und schwerster Form.

Jeweils waren die Leistendrüsen auf der Seite der Impfung über bohnergross geschwollen, zum Teil verkäst und käsigkeitrig erweicht; ferner waren tuberkulös die Leistendrüsen der anderen Seite, die retroperitonealen, mesenterialen, am Leberhilus gelegenen, bronchialen, beiderseitigen axillaren, die am Hals und unter den Unterkiefern gelegenen Lymphdrüsen. Im Bauch fand sich mehr oder weniger rötliche klare Flüssigkeit, im grossen Netz waren fast immer miliare Tuberkel sichtbar. Die Milz war ganz ausserordentlich stark vergrössert, (bei einem Tier 6:3:1 cm) und enthielt neben kleineren gelben tuberkulösen Herden grosse gelbe zackige Nekrosen, welche bei einem Tiere über die Hälfte des Organs einnahmen. In den Nieren waren mit blossen Auge nur bei einem Tiere Tuberkel zu sehen. Ganz besonders schwer war jeweils die Leber erkrankt: das Organ war von grossen zackigen, grüngelben Nekrosen dicht durchsetzt, die oft zu grösseren Nekrosebezirken confluiert waren und nur schmale Züge von Lebergewebe mit grauen oder gelben Tuberkeln zwischen sich liessen. Die Lungen enthielten reichlich weissgraue Tuberkel bis zu Hanfkorngrösse, welche von grauroten pneumonischen Bezirken umgeben waren; zum Teil waren auch etwas grössere confluierte Herde vorhanden. Auffallend war, dass bei den erwachsenen Tieren eine grosse Anzahl der Lungenherde central eitrig erweicht waren und infolgedessen verschieden grosse, zum Teil mit den Bronchen communicierende Cavernen einschlossen. Diese Höhlen erreichten vielfach Hanfkorn-

grösse, einige waren fast erbsengross. Diese für das Meerschweinchen ungewöhnliche „Cavernenbildung“ war noch ausgesprochener als bei den mit TR nachbehandelten tuberkulösen Tieren.

Das gleichzeitig getötete Controllmeerschweinchen zeigte im wesentlichen dieselbe weit ausgebreitete und schwere Allgemeintuberkulose wie die behandelten Tiere; die grossen Nekrosen in der Leber waren bei diesem Tier noch ausgedehnter, so dass sie schätzungsweise etwa $\frac{5}{6}$ der ganzen Lebersubstanz einnahmen, während die geringen Reste des übrig gebliebenen Lebergewebes offenbar hyperplastisch gewuchert waren und nun als rundliche Knoten und Buckel hervorragten. Dagegen war die Lungentuberkulose des Controlltieres zwar immerhin sehr stark, aber vielleicht etwas weniger hochgradig entwickelt als bei den behandelten Tieren; einmal war die Anzahl der grauweissen Tuberkel eine etwas geringere, und ferner zeigten sich die pneumonischen Zonen um die Tuberkel weniger ausgebildet. Fast alle Lungenherde waren solid; nur bei ganz vereinzelter fand sich in der Mitte eine nicht stechnadelkopfgrosse Erweichungshöhle.

Somit ergibt sich nach Vergleich mit dem unbehandelten Controlltier, dass irgendwelche sichere Anzeichen für eine immunisierende Wirkung der Vorbehandlung mit TR sowohl bei den direct ausgiebig mit TR vorbehandelten Tieren, als auch bei den während der Behandlungszeit ausgetragenen Jungen nicht bemerkbar waren. Denn man wird die geringere Entwicklung und teilweise Rückbildung der Impfstellen bei den 4 erwachsenen Tieren, falls dieselbe, was sehr fraglich ist, überhaupt auf Rechnung des TR kommen sollte, doch jedenfalls nur als ein Moment von ganz untergeordneter Bedeutung bezeichnen können gegenüber der regelmässig eingetretenen und entsprechend der hohen Virulenz des Impfmateri als bei behandelten und unbehandelten Tieren etwa gleich schwer und rapid verlaufenen Allgemeintuberkulose. Die Ergebnisse meiner Immunisierungsversuche stehen somit denjenigen ROBERT KOCH's direct entgegen.

Bezüglich der histologischen Verhältnisse der Tuberkulose bei den mit TR vorbehandelten Meerschweinchen sei nur bemerkt, dass die entzündliche Infiltration der tuberkulösen Herde mit polynucleären Leukocyten, wenn sie überhaupt bei den vorbehandelten Tieren stärker war als bei dem Controlltier, dann doch jedenfalls nur wenig mehr hervortrat, als bei diesem. Bei einem der vorbehandelten Tiere zeigte die stark vergrösserte Milz aussergewöhnlich reichliche Tuberkelentwicklung neben den sonstigen durch Blutstauung und Nekrosen bedingten Veränderungen. Der Gehalt an Tuberkelbacillen war bei den vorbehandelten Tieren wie bei dem Controlltier in den tuberkulösen Herden kein besonders reichlicher. Nur die Wandungen der erwähnten Lungencavernen nebst dem in den Cavernen liegenden Eiter, ferner auch die Wandungen einzelner Erweichungsherde in den Lymphdrüsen nebst ihrem eitrigen Inhalt enthielten bei den behandelten Tieren etwas zahlreichere Tuberkelbacillen. —

Ueber experimentelle Untersuchungen mit dem Tuberkulin TR ist bis jetzt nur wenig bekannt geworden; Versuche, welche in bacteriologischer und histologischer Richtung in der Weise durchgeführt worden sind, wie die vorstehend mitgeteilten, sind bis jetzt nicht zu meiner Kenntnis gekommen. LETULLE und PERRON¹⁾ berichten, dass Immunisierungsversuche an 2 Meerschweinchen ein gänzlich negatives Resultat ergaben; die mit TR vorbehandelten Tiere zeigten nach subcutaner Infection mit schwach virulenter Tuberkelbacillen-Reincultur den gewöhnlichen Verlauf der Erkrankung. Auch HENKE berichtete auf der Braunschweiger Naturforscherversammlung 1897 über Versuche mit ungünstigen Erfolg, die von BAUMGARTEN gemacht worden waren. Jüngst hat BAUMGARTEN selbst in Gemeinschaft mit WALZ²⁾ einen etwas ausführlicheren Bericht über seine Experimente gegeben, welche nur Heilversuche, keine Immunisierungsversuche umfassen und vorzugsweise an Kaninchen, weniger an Meerschweinchen angestellt sind. Da als Infectionsmaterial meist Perlsucht und vielfach intraoculare Infection angewendet wurde, so eignen sich die meisten Versuche BAUMGARTEN's nicht zu einem directen Vergleich mit denjenigen KOCH's und den meinigen. BAUMGARTEN hat nur mässige TR-Dosen verabreicht; seine grössten Einzelgaben von 0,24 oder 0,3 ccm TR für Kaninchen sind in Anbetracht der von KOCH für Meerschweinchen angegebenen höchsten Einzeldosis von 0,2—0,3 ccm als nicht sehr hoch anzusehen. Die TR-Behandlung schien den Verlauf der Augentuberkulose zu beschleunigen; das Verhalten des Körpergewichtes war bei den behandelten Tieren weit ungünstiger als bei den unbehandelten. Wenn auch bei einzelnen Versuchsgruppen die Lebensdauer der behandelten Tiere eine etwas längere war, als die der Controlltiere, so betrug doch die durchschnittliche Lebensdauer aller Tiere bei den behandelten 69 Tage, bei den unbehandelten 87 Tage. Irgend welche Heilungsvorgänge an den tuberkulösen Organen waren nicht zu constatieren. Die grossen Nekrosen in der Meerschweinchenleber fehlten nicht; Vernarbungserscheinungen, Einsenkungen, Furchen, Schrumpfungen waren nicht vorhanden. Mikroskopisch zeigten die Tuberkel nicht die geringsten Wandlungen durch Atrophie, Vernarbung oder Resorption, dagegen Erscheinungen, welche BAUMGARTEN als Ausdruck eines maligneren Verlaufes der behandelten Tuberkulose deuten zu müssen glaubt: „Die Verkäsungserscheinungen, sowie die acut entzündlichen Processe waren ausgesprochener an den Tuberkeln der behandelten Tiere, als an den unbehandelten, so dass im allgemeinen die behandelten Tuberkel mehr das Bild der rasch verkäsenden Lymphoide,

¹⁾ LETULLE et PERRON, La nouvelle tuberculine, La presse medicale 1897, ref. Fortschr. der Med. 1897. S. 918.

²⁾ BAUMGARTEN u. WALZ, Ueber den Heilwert des neuen Koch'schen Tuberkulins nach Experimenten an tuberkulös inficierten Kaninchen und Meerschweinchen. Centralbl. f. Bakt., 1898, Nr. 14.

die unbehandelten mehr das Bild der langsamer verkäsenden Epithelioidzellentuberkel darboten.“ Das Schlussergebnis lautet bezüglich der TR-Wirkung: Kleine Dosen bringen keinen Vorteil, und je grösser man die Dosen nimmt, um so grösser wird der Nachteil.

Wie ersichtlich weichen meine Versuchsergebnisse in einigen Punkten von den mehr kurz resümierend mitgeteilten BAUMGARTEN's ab, sowohl bezüglich der makroskopischen wie der mikroskopischen Verhältnisse. Dass ich die entzündlichen Erscheinungen in den Tuberkeln behandelter Tiere nicht ohne weiteres als Anzeichen eines maligneren Verlaufes der Tuberkulose gedeutet wissen möchte, habe ich oben (S. 91) betont.

Gegenüber der Anwendung grösserer Dosen bin ich ebenfalls etwas misstrauisch geworden, nachdem zwei meiner mit TR behandelten tuberkulösen Tiere, Meerschweinchen IV und V, am Tage nach Injection von 0,4 bzw. 0,39 ccm TR gestorben sind, und nachdem Meerschweinchen VI, welches nach Abschluss der ersten Behandlungsperiode sehr kräftig geworden war, während einer zweiten Periode mit einer Anzahl Injectionen zu 0,25 ccm stark abmagerte und starb (s. die Tabelle S. 10 und S. 11). Allerdings sind die von mir angewandten grösseren Dosen, besonders da sie für Meerschweinchen gelten, nicht unbeträchtlich höher als diejenigen BAUMGARTEN's.

ZIMMERMANN ¹⁾ berichtet von guten Erfolgen der TR-Behandlung bei experimenteller Augentuberkulose des Kaninchens. Seine Versuche, welche nach seiner Mitteilung bei einigen Tieren bis zur Ausheilung der lokalen Augentuberkulose ohne Eintritt von Allgemeintuberkulose gediehen, sind indes zum grösseren Teil noch nicht durch die Section kontrolliert und gestatten daher noch kein abschliessendes Urteil. Zur Infection verwandte er eine aus dem Tübinger pathologischen Institut erhaltene Tuberkelbacillenreincultur. Bezüglich der Beurteilung solcher Versuche an Kaninchen, die mit Reincultur inficiert sind, verweise ich im übrigen auf meine Bemerkungen auf S. 104 ff.

Eine grössere Versuchsreihe ist, bis jetzt noch als vorläufige Mitteilung in Form eines Vortrages, von HUBER ²⁾ mitgeteilt worden; sie weist im ganzen nur ungünstige Resultate auf sowohl bezüglich der Heil- als auch der Immunisierungsversuche, die beide ganz vorwiegend an Meerschweinchen angestellt wurden. Die Versuchstiere gingen ausnahmslos an allgemeiner Impftuberkulose zu Grunde; bei keinem einzigen konnten deutliche Heilungs- und Rückbildungsvorgänge constatiert werden; und es sind sogar im Durchschnitt die mit Tuber-

¹⁾ ZIMMERMANN, Experimentelle und anatomische Untersuchungen über die Einwirkung der neuen Koch'schen Tuberkulinpräparate „O“ und „R“ auf den Verlauf künstlich erzeugter Augentuberkulose der Kaninchen. Ophthalmologische Klinik, 1898, Nr. 8, 9, 10.

²⁾ HUBER, Ueber Tierversuche mit dem neuen Tuberkulin Koch's (TR). Berliner klin. Wochenschrift 1898, Nr. 7.

kulin behandelten Tiere von den nicht behandelten Controlltieren überlebt worden. Ueber etwa vorgenommene mikroskopische Untersuchungen des experimentellen Materiales wird nichts berichtet.

HUBER stellte seine Versuche zum Teil so an, dass er der Vorbehandlung mit TR die subcutane tuberkulöse Infection teils mit Phthisikersputum, teils mit tuberkulösen Meerschweinchenorganen, teils mit Tuberkelbacillenreinculturen folgen liess und dann die TR-Behandlung fortsetzte. Da die ausführliche Veröffentlichung der Experimente noch aussteht, so ist ein abschliessendes Urteil über die Zweckmässigkeit der Versuchsanordnung zur Zeit nicht möglich. Soviel geht indes aus der vorliegenden Mitteilung hervor, dass HUBER seinen Tieren ganz enorme Mengen TR einverleibt hat, die schon deswegen nicht ganz unbedenklich erscheinen, weil das TR kein indifferenten Körper, sondern ein Giftstoff ist. Die Meerschweinchen wurden bei der Vorbehandlung bis auf die Einzeldosis von 2—3 ccm TR gebracht (2 ccm ist nach KOCH's Angabe die höchste Einzeldosis für den Menschen!) und erhielten zum Teil dabei im ganzen innerhalb 3—8 Monaten je 15—20 ccm TR eingespritzt. Auch die nach der Infection den vorbehandelten Tieren weiter verabreichten TR-Mengen sind sehr erhebliche, so z. B. in 30 Tagen 4,7 ccm; in 28 Tagen 4,1 ccm; in 11 Tagen 4,4 ccm etc. Es erscheint nicht wunderbar, wenn damit nichts nützliches geleistet wird. Wenn KOCH auch geäussert hat, es käme alles darauf an, möglichst hohe Dosen beizubringen, so ist dabei der Satz: „Viel hilft viel“ doch wohl cum grano salis anzuwenden. Vor allem muss auch die Weiterbehandlung der vorbehandelten Tiere mit derartig hohen Dosen so bald nach der Infection bedenklich erscheinen. Es erscheint mir sehr zweifelhaft, ob diese Art der Behandlung den Intentionen KOCH's entspricht, und man geht vielleicht nicht fehl mit der Annahme, dass eine Angewöhnung an hohe TR-Dosen vor der Infection doch nicht ohne weiteres einen Zustand erzeugt, der nun auch bald nach der Infection gleich wieder so hohe Dosen zu ertragen gestattet. Die Einbringung der Tuberkelbacillen in den Tierkörper macht doch sicher eine tiefgreifende Aenderung der ganzen Situation. Die von KOCH angegebene Einzelgabe von 0,2—0,3 ccm TR, welche bei meinen Versuchen noch bis 0,4 ccm gesteigert wurde, ist etwa $\frac{1}{10}$ der höchsten Einzelgabe für den Menschen (2 ccm), somit schon recht beträchtlich, wenn man bedenkt, dass der Mensch das Meerschweinchen etwa um das 150—200 fache an Gewicht übertrifft. Bei Betrachtung der Mitteilungen HUBER's erhält man den Eindruck, als ob der rapide Verlauf der Tuberkulose bei manchen seiner Versuchstiere durch diese colossalen Tuberkulindosen hervorgerufen sei.¹⁾

¹⁾ Erwähnt sei, dass BEHRING (Deutsche medic. Wochenschrift 1898, Nr. 5. u. 19) berichtet, durch weit stärkere Gifte, als das KOCH'sche Tuberkulin, im übrigen aber nach dem Princip der KOCH'schen Tuberkulinbehandlung, tuberkulöse Rinder geheilt zu haben. Es gelingt also vielleicht, aus

Alle Untersuchungen, welche bis jetzt die Immunisierungsversuche KOCH's mit TR nachzumachen versuchten, haben somit ein vollständig negatives und den Ergebnissen KOCH's direct entgegenstehendes Resultat gehabt. Ob bezüglich der Heilversuche durchweg dasselbe Verhältnis vorliegt, lässt sich einstweilen nicht mit Sicherheit feststellen, da KOCH's Angaben über seine Versuchsergebnisse in dieser Beziehung zu knapp sind. Ich bin wenigstens, was meine Heilversuche an Meerschweinchen betrifft, nicht im stande zu sagen, ob meine Versuchsergebnisse im Grunde wesentlich von denjenigen KOCH's differieren. Die von KOCH angegebenen Schrumpfung in Leber und Milz, solche „Besserungen“, wie KOCH sich bezüglich der Erfolge des TR beim Menschen ausdrückt, kamen ja auch bei meinen Tieren zur Beobachtung, wenn auch an der Milz in geringerem Grade, — und über Krankheitsdauer, Todesursache, über die Frage, ob in den Organen der behandelten Tiere neben den Schrumpfung doch noch tuberkulöse Herde stehen blieben, giebt uns ja KOCH's Mitteilung keinen Aufschluss.

Bezüglich der Erklärung der eclatanten Differenzen, wie sie hinsichtlich der Immunisierungsversuche gegenüber KOCH's Resultaten vorliegen, ist man vorläufig auf Vermutungen angewiesen, so lange eine ausführliche Bekanntgabe der KOCH'schen Versuche nicht erfolgt ist. Jedenfalls ist in dieser Frage gar nichts erreicht und wohl der Sache selbst wenig gedient, wenn man sich auf den reinen Autoritätsstandpunkt BRIEGER's ¹⁾ stellt, der in einer Discussion unter Gegenüberstellung der positiven Versuche KOCH's und der negativen Resultate HUBER's äusserte: „Ob wir nun dem Meister oder jenem Herrn, der sich zunächst noch in der Bakteriologie seine Sporen verdienen will, besonders in einem so schwierigen Capitel, wie es die experimentelle Tuberkulose ist, — mehr Glauben schenken wollen, darüber können wir, meiner Ansicht nach, weiter nicht discutieren.“

Vielleicht liegt der Schlüssel des Rätsels in der Qualität des TR. Das Präparat wird aus Tuberkelbacillen hergestellt. Reinculturen von Tuberkelbacillen können aber sehr verschiedene Abstufungen der Virulenz besitzen, und man erhält nach KOCH ein wirksames Mittel nur aus hochvirulenten Culturen. Da drängt sich nun doch der Gedanke auf, dass KOCH selbst vermöge seiner ausserordentlichen Erfahrung in den Virulenzverhältnissen und der gesamten Biologie der Tuberkelbacillen in seinem Laboratorium aus geeigneten Culturen ein wirksames Mittel herstellen konnte, während es bei der späteren fabrikmässigen Herstellung des Präparates im Grossen, welche offenbar mit bedeutenden Schwierigkeiten ver-

den Tuberkelbacillen ein Toxin herzustellen, welches dem TR einerseits an Heilwirkung stark überlegen ist, andererseits aber weniger von den schädlichen Nebenwirkungen desselben besitzt.

¹⁾ BRIEGER, Berliner klin. Wochenschrift 1898, Nr. 12, S. 272.

knüpft ist, doch vielleicht nicht gelungen ist, ein derartiges gut und vor allem gleichmässig gut wirksames Mittel zu producieren. Dass das käufliche TR, abgesehen von den anfänglichen unliebsamen Verunreinigungen mit pathogenen und anderen Keimen, auch sonst kein gleichmässig wirkendes Präparat ist, wurde vielfach festgestellt; ich erinnere hier an die stürmischen Reactionen, welche durch das am 11. Juni 1897 von der Höchster Fabrik ausgegebene Mittel verursacht wurden. Es scheint, dass die Herstellungsweise des TR von seiten der Höchster Werke als Fabrikgeheimnis bewahrt wird¹⁾; daher lässt sich zur näheren Begründung der ausgesprochenen Vermutung einstweilen nichts weiter anführen, als die bei der Anwendung des Mittels gewonnenen Erfahrungen.

Nachtrag. Während der Drucklegung dieser Arbeit erschien die Mitteilung von BECK (Ueber das neue Tuberkulin TR, Deutsche medic. Wochenschr. 1898, Nr. 23, Therapeut. Beilage Nr. 6). Dieselbe stammt aus dem bakteriologischen Laboratorium der Höchster Farbwerke und ist auch deswegen von besonderem Interesse, weil sie einen kurzen Auszug (ausführliche Publikation wird in Aussicht gestellt) aus den Protokollen der Versuche wiedergibt, welche BECK seinerzeit unter Leitung von ROBERT KOCH mit TR ausgeführt hatte. Es liegen also jetzt hier Mitteilungen über die KOCH'schen Originalversuche vor.

Bezüglich der durch BECK bekannt gegebenen Immunisierungsversuche besteht gegenüber den meinigen der Unterschied, dass in den ersteren nicht einfach die immunisierende Wirkung einer der tuberkulösen Infection vorausgeschickten TR-Behandlung geprüft ist (wie dies in meinen Experimenten geschehen ist), sondern es wurde jeweils nach der Infection noch mit TR weiterbehandelt. Im Text bemerkt BECK freilich, dass diese Nachbehandlung nur dann eingeleitet worden sei, wenn nach wiederholten Impfungen der vorbehandelten Tiere mit Tuberkelbacillen Zeichen auftraten, welche darauf schliessen liessen, dass eine Infection mit Tuberkulose erfolgt sei; indes habe sich diese Nachbehandlung nur selten als nötig erwiesen, meist nur bei Tieren, die kleinere Dosen erhalten hatten. Dagegen ist unter der Auswahl der auszugsweise mitgeteilten Versuche kein einziger vorhanden, bei welchem diese Nachbehandlung fehlt; sie fehlt selbst nicht nach als erfolglos bezeichneten Impfungen. Somit lässt sich aus diesen zum Teil erfolgreichen Versuchen eine etwaige rein prophylactisch immunisierende Wirkung, welche doch KOCH offenbar in seiner Mitteilung über neue Tuberkulinpräparate dem TR gerade auf Grund seiner Tierversuche zusprach, nicht sicher ermessen; und vielleicht ist eben die Nachbehandlung mit ein wesentlicher Grund für die besseren Resultate dieser KOCH'schen „Immunisierungsversuche“, bei welchen eine Immunisierung wohl zum grossen Teil

¹⁾ cf. BUSSENIUS, Berliner klin. Wochenschrift 1898, Nr. 12, S. 270.

insofern eine Rolle spielt, als die günstige Beeinflussung einer vorhandenen Tuberkulose durch nachträglich verabreichtes TR wohl auch auf dem Wege eines gewissen Grades von Immunisierung des Körpers gegen die Tuberkelbacillen zustande kommt.

Die übrigen aus BECK's Angaben ersichtlichen Unterschiede zwischen der Ausführung der KOCH'schen Versuche und der meinigen erscheinen mir von geringerer Bedeutung. Die Vorbehandlung vor der Infection bestand meist in einer einmaligen, manchmal auch in einer wiederholten grossen subcutanen oder (von BECK für wirkungsvoller erklärten) intraperitonealen Gabe von etwa 1—2 ccm TR oder noch etwas mehr, welcher oft noch einige kleinere folgten, — während ich, entsprechend der Angabe KOCH's, dass 2—3 mg (0,2—0,3 cm) die von Meerschweinchen auf einmal resorbierbare Dosis sei, etwa dieselbe Gesamtmenge (2,7 ccm TR) in kleinere Einzelgaben verteilt innerhalb von 5 Wochen gegeben habe (S. 93). Von dem für HUBER's Versuche m. E. gerechtfertigten Vorwurfe, die Tiere mit TR überschwemmt und dadurch für den Tuberkelbacillus überempfindlich gemacht zu haben, sind demnach meine Experimente freizusprechen.

Nach den von BECK nur in kurz resümierenden anatomischen Diagnosen mitgeteilten Sectionsbefunden der vor- und nachbehandelten Tiere scheint bei ihnen jedenfalls eine Hemmung in der Ausbreitung und graduellen Entwicklung der Tuberkulose in den innern Organen vorhanden gewesen zu sein; in den aus einer grossen Anzahl von Experimenten für die Veröffentlichung ausgewählten Fällen werden sogar bei mehreren Leber, Lunge und Milz einige Monate nach der Infection als frei von Tuberkulose angegeben. Es wäre allerdings von Interesse, zu wissen, ob diese als nicht tuberkulös bezeichneten Organe (nebst den Impfstellen und Lymphdrüsen) auch durch mikroskopische Untersuchung und vor allem durch Impfexperimente jeweils als sicher nicht tuberkulös erwiesen wurden; denn der (nur bei wenigen Versuchen von BECK gelegentlich erwähnte) mikroskopisch negative Tuberkelbacillenbefund schliesst ja doch nicht ohne Weiteres die tuberkulöse Natur der noch vorhandenen Organerkrankungen aus. Ganz besonders gilt dies von denjenigen Organen, bei welchen narbige Schrumpfung angegeben sind; dass man solche Organe nicht sicher als nicht mehr tuberkulös betrachten darf, sondern dass sich hinter den Schrumpfung noch Tuberkulose mit infectionsfähigen Bacillen verbergen kann, glaube ich genügend dargethan zu haben; hier muss der Impfversuch eintreten.

Diese Erwägungen bezüglich der geschrumpften Organe scheinen besonders hinsichtlich der letzten von BECK mitgeteilten Versuchsgruppe (unter e) am Platze zu sein, welche die einfachen Nachbehandlungen der tuberkulösen Infection umfasst. Diese Versuche mit subcutaner Injection entsprechen meinen Heilversuchen an Meerschweinchen, und es ist bemerkenswert, dass gerade in dieser letzten Versuchsgruppe in der äusserst summarischen

Angabe der Sectionsbefunde doch etwas ausgeprägtere auf Tuberkulose zu beziehende Veränderungen der inneren Organe aufgeführt werden, als bei den vor- und zugleich nachbehandelten Tieren, und dass keines der Tiere dieser Versuchsgruppe über 6 Monate nach der Infection am Leben erhalten wurde. Bezüglich der Bedeutung dieser als Narben, Schrumpfungen, seltener als ausgeheilte Herde bezeichneten Veränderungen brauche ich mich nur auf die in dieser Arbeit erörterten Verhältnisse zu beziehen: ich möchte mich nach meinen Erfahrungen etwas skeptisch verhalten gegenüber von Befunden, wie dem einer „tuberkulösen Narbe (in der Milz), die deutlich im Rückgang begriffen ist (Tier Nr. 157)“ oder dem von „circumscribten (offenbar ausgeheilten) Herden ohne Tuberkelbacillen in Milz und Lungen (Tier Nr. 166)“, — wofern nämlich die solchen Befunden entsprechenden Veränderungen, ohne nicht nur mikroskopisch, sondern auch durch das Impfexperiment auf Tuberkelbacillen untersucht zu sein, im Sinne einer Heilung der Tuberkulose verwertet werden sollen.

Im ganzen möchte ich annehmen, dass aus diesen von BECK mitgeteilten Heilversuchen zwar eine gewisse günstige Beeinflussung der Meerschweinchentuberkulose durch das TR hervorgeht, in dem Sinne, wie sie auch bei meinen Experimenten, insbesondere bei dem 7 Monate die Infection überlebenden Meerschweinchen VI zu beobachten war, dass aber durch die bis jetzt in BECK's Publikation mitgeteilten einfachen Heilversuche der Beweis für eine thatsächliche definitive Ausheilung der experimentellen Meerschweinchentuberkulose mit vollständiger Abtötung der Tuberkelbacillen nicht erbracht ist, wie anderseits aus den anderen dort veröffentlichten Experimenten eine prophylactisch immunisierende Wirkung des TR nicht sicher zu erschliessen ist. Vielleicht ergibt sich aus dem anscheinend bessern Erfolg der combinirten Vor- und Nachbehandlung gegenüber der einfachen Nachbehandlung ein gewisser Grad von prophylactisch immunisierender Wirkung, welche sich jedoch in meinen Immunisierungsversuchen als ungenügend und praktisch nicht zur Geltung kommend erwies.

Bemerkenswert ist die Angabe BECK's, dass er mit dem in den Höchster Farbwerken hergestellten TR die gleichen Versuche angestellt hat, wie die mitgeteilten unter KOCH's Leitung ausgeführten, und zwar in völlig übereinstimmender Weise und mit den gleichen Resultaten. Diese Angabe widerspricht meiner oben (S. 100) ausgesprochenen Vermutung von der verschiedenen Wirksamkeit des ursprünglichen von KOCH hergestellten und des jetzt von den Höchster Werken gelieferten TR; ich sah mich zu dieser Vermutung veranlasst auf Grund der vollständig entgegengesetzten Resultate der KOCH'schen Immunisierungsversuche einerseits, der verschiedenen Nachprüfungen derselben anderseits. Sollte sich die Angabe BECK's bestätigen, so wird die Differenz wohl aus dem Umstande erklärt werden müssen, dass die betr.

KOCH'schen Versuche, soweit sie wenigstens bis jetzt bekannt gegeben sind, keine reinen Versuche zur Prüfung der prophylactischen Immunisierung sind, wie die meinigen, sondern dass bei ihnen jeweils noch eine TR-Behandlung nach der tuberkulösen Infection angefügt ist.

Bezüglich der Grösse und des Ansteigens der TR-Dosen finden sich bei BECK nicht unbeträchtliche Abweichungen von dem Verfahren, wie es in KOCH's eigener Mitteilung über das TR angegeben war. Bei den Heilversuchen ist in den jetzt von BECK publicierten Experimenten nicht das von KOCH selbst dort empfohlene vorsichtige, zahlreiche Injectionen erfordernde langsame Ansteigen von kleinsten Dosen (0,0002 ccm TR für den Menschen!) zu höheren Gaben eingehalten, wie dies auch neuerdings in der Mitteilung von MARX (l. c.) als Praxis des Instituts für Infektionskrankheiten bekannt gegeben und auch bei meinen Experimenten angewandt wurde, sondern in diesen Tierversuchen KOCH's sind nach der Infection nur eine mässige Anzahl (etwa 5—10) von vornherein stärkerer Injectionen verabreicht worden. Die erste und niedrigste Gabe, eine bis mehrere Wochen nach der Infection verabreicht, betrug meist schon 0,1 oder 0,2 ccm TR, und es wurde dann gleich auf 0,3 ccm gestiegen, diese Gabe mehrmals wiederholt, manchmal auch noch weiter auf 0,5 ccm gestiegen. Demgegenüber hatte KOCH in seiner Mitteilung über TR bemerkt, dass man bei tuberkulösen Meerschweinchen mit viel kleineren Dosen anfangen solle, da eine Gabe von 0,2 ccm TR unter Umständen schon tödtlich sein könne.

Für die Behandlung des tuberkulösen Menschen empfiehlt anderseits BECK wieder ein noch langsames Ansteigen der TR-Dosen, als es in KOCH's ursprünglichen Angaben vorgesehen war, wo etwa jeden zweiten Tag einzuspritzen geraten wurde, wenn keine Temperatursteigerung eintrat. BECK rät dagegen (ähnlich auch MARX in der erwähnten Mitteilung), schon bei Dosen von 0,01 ccm TR längere Pausen zu machen, von 0,5 ccm an schon 8 Tage, und bei noch grösseren Dosen sogar 1—2 Monate oder noch länger bis zur nächsten Injection abzuwarten. Dadurch erfährt KOCH's ursprüngliche Anweisung, dass man, natürlich unter Berücksichtigung der Temperatur etc., bald möglichst hohe Dosen beibringen solle, eine gewisse Einschränkung.

II. Versuche an Kaninchen.

Den Experimenten an Kaninchen ist eine geringere Bedeutung beizulegen, als den an Meerschweinchen angestellten, da das Kaninchen ein weniger geeignetes Versuchstier für die Frage der Tuberkulinwirkung ist, wenn man zur Infection Reinculturen von Tuberkelbacillen benutzt. Ich führe daher diese Versuche nur kurz an.

1) Heilversuche.

Obwohl bei den mit den gleichen, virulenten Tuberkelbacillenculturen ebenfalls am Oberschenkel subcutan inficierten Kaninchen mit der TR-Behandlung bedeutend später, nämlich erst nach 3 und 4 $\frac{1}{2}$ Wochen nach der Infection (gegenüber 1 $\frac{1}{2}$ und 2 Wochen bei den Meerschweinchen) begonnen wurde, so gestaltete sich doch der Verlauf der TR-Tuberkulose bei den Kaninchen bei weitem milder als bei den Meerschweinchen. Von den 4 in Versuchsreihe I und II behandelten Tieren wurde Kaninchen I 13 $\frac{1}{2}$ Wochen nach der Infection und nach 10 $\frac{1}{2}$ wöchentlicher Behandlung getötet, Kaninchen II erst 26 Wochen nach der Infection, nachdem der 11 wöchentlichen Behandlung eine behandlungsfreie Zeit von 10 $\frac{1}{2}$ Wochen gefolgt war (vgl. die Versuchs- und Sectionsprotokolle S. 33 und die Tabellen S. 10 u. 11). Diese 2 Tiere machten, da bei ihrem gewaltsamen Tode ihr Ernährungszustand ein sehr guter, keine Drüsen palpabel und die Impfstellen schon im Verlaufe der Behandlung äusserlich völlig verschwunden waren, den Eindruck ganz gesunder Tiere, in gleicher Weise auch die beiden noch übrigen behandelten Kaninchen, welche $\frac{1}{2}$ bzw. $\frac{3}{4}$ Jahre nach der Infection zur Prüfung auf etwa erlangte Immunität von neuem mit Tuberkelbacillen inficiert wurden (s. später).

Der durch mikroskopische Untersuchung kontrollierte Sectionsbefund zeigte, dass bei Kaninchen I und II die Allgemeintuberkulose ganz ausgeblieben war; nur in den sonst normalen Lungen fanden sich ganz vereinzelt kleinste Herdchen, die wahrscheinlich als abortive Tuberkel gedeutet werden mussten, jedenfalls aber nicht typisch waren, und in denen bei Kaninchen I äusserst seltene veränderte, bei Kaninchen II keine Tuberkelbacillen gefunden wurden (s. später S. 109). Man darf daher wohl annehmen, dass auch bei den beiden übrigen später zu anderweitigen Versuchen verwandten Tieren sich an die erste Infection eine Allgemeintuberkulose nicht angeschlossen hatte, wenigstens lebten die Tiere nach mehr als Jahresfrist seit der ersten Infection, nachdem sie inzwischen schon einer wiederholten, eines sogar einer zweimal wiederholten Infection mit Tuberkelbacillen ausgesetzt worden waren, in ganz ausgezeichnetem Ernährungszustand.

Es war somit im wesentlichen eine Beschränkung der Tuberkulose auf die Gegend der Impfstelle eingetreten. Jedenfalls fehlte bei den secierten Tieren ganz die schwere tuberkulöse Affection der Lungen und Nieren, welche man sonst oft bei tuberkulösen Kaninchen in dieser Zeit nach der Infection findet. Auch die locale Impftuberkulose bildete sich während der TR-Behandlung anscheinend vollständig zurück; bei der Section von Kaninchen I und II fanden sich allerdings jeweils noch subcutan unter der glatt geschlossenen Epidermis käsige Reste, in welchen bei dem früher getöteten Kaninchen I mikroskopisch leicht

Tuberkelbacillen in mässiger Menge gefunden wurden, während ein Uebertragungsversuch auf ein Meerschweinchen, welcher mit den auf ein sehr geringes Volumen zusammengeschrumpften subcutanen Resten der äusserlich spurlos verschwundenen lokalen Impftuberkulose von Kaninchen II $\frac{1}{2}$ Jahr nach der Infection angestellt wurde, ein negatives Resultat ergab. Man darf daher annehmen, dass bei dem Kaninchen vollständige Abtötung der Tuberkelbacillen an der Impfstelle eintreten und sich demnach auch im Laufe der Zeit hier anatomisch eine vollständige Heilung der lokalen Impftuberkulose einstellen kann.

Es wäre nun wohl nicht zutreffend, wenn man die Beschränkung der Tuberkulose auf die Impfstelle beim Kaninchen ohne weiteres für die Wirkung des TR in Anspruch nehmen würde. Denn nach mehreren Angaben, mit welchen meine Beobachtungen übereinstimmen, tritt beim Kaninchen nach subcutaner Infection die Allgemeintuberkulose auch ohne irgendwelche Behandlung manchmal nicht ein, besonders wenn das Infectionsmaterial entweder von geringer Virulenz ist (z. B. nach längerer Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden), oder in geringer Menge beigebracht wird; vielleicht spielen dabei auch noch nicht näher gekannte Umstände eine Rolle. So scheinen Reinculturen, auch solche von sonst starker Virulenz, überhaupt weniger sicher zur Allgemeininfektion zu führen, als z. B. Perlsuchtmaterial. Trotzdem also unsere Kaninchen mit reichlichen und wenigstens für Meerschweinchen stark virulenten Tuberkelbacillen geimpft wurden, — das betreffende Controllkaninchen ist leider verloren gegangen, — so wird man dem Ausbleiben der Allgemeininfektion bei den 4 Tieren keinen allzugrossen Wert beilegen. Immerhin kann man vielleicht in Anbetracht des gleichmässigen Ausbleibens der Allgemeintuberkulose bei wahrscheinlich allen 4 gleichbehandelten Tieren an eine gewisse Hemmungswirkung des TR gegen die Generalisierung der Tuberkulose bei den Kaninchen denken.

Der erwähnten Rückbildung der Impfstellen an sich, welche, freilich in den früheren Stadien zunächst nur als scheinbare Heilung, bei den behandelten Kaninchen beobachtet wurde, ist wohl keine besondere Bedeutung zuzuerkennen. Ich habe in Uebereinstimmung mit YAMAGIVA u. A. gesehen, dass auch bei nicht behandelten subcutan mit den gleich virulenten Tuberkelbacillen inficierten Kaninchen die Schwellung an der Impfstelle spontan allmählich soweit zurückging, dass von der Impfstelle äusserlich, abgesehen von einer flachen, glatten weissen Narbe, nichts mehr wahrnehmbar war. Es scheint, dass das Unterhautbindegewebe des Kaninchens kein geeigneter Nährboden für dauernde Weiterentwicklung der Tuberkelbacillen ist; bemerkenswert ist in dieser Hinsicht, dass es im Unterhautzellgewebe des Kaninchens oft nicht zu einer so reichlichen Entwicklung von tuberkulösem Granulationsgewebe kommt, wie beim Meerschweinchen, sondern die Schwellungen an der Impfstelle der Kaninchen sind im weiteren Verlaufe häufig nur

dünnwandige, mit käsigem, tuberkelbacillenhaltigem Eiter gefüllte Säcke, deren dünner, aus grosszelligem Gewebe bestehender Balg verhältnismässig leicht aus dem Subcutangewebe herausgelöst werden kann.

Vielleicht darf man indessen doch annehmen, dass das TR einen Anteil an der Rückbildung der Impfstellen unserer Kaninchen hat, da diese Rückbildung frühzeitig, noch während der Behandlung stattfand, und zwar etwa in gleicher Zeit nach der Infection, wie bei den Meerschweinchen, d. h. im Verlaufe des dritten Monates, — also schon nach etwas kürzerer TR-Behandlung, da diese bei den Kaninchen erst etwas später begonnen wurde als bei den Meerschweinchen. Die ausserordentlich starke Entwicklung der mit käsigem Eiter gefüllten Abscesse an den Impfstellen, die Rötung der Haut über denselben und die zeitweilige Secretion von dünnflüssigem Eiter aus den aufgebrochenen Abscessen, — alle diese in der zweiten Woche der Behandlung kurz vor der beginnenden Rückbildung eintretenden Erscheinungen deuten auf entzündliche Vorgänge hin, welche als locale Reactionswirkung des TR zu deuten sind und sich an den Impfstellen der Kaninchen in entsprechender Weise abspielten, wie beim Meerschweinchen, — nur dass beim Kaninchen, wo sich dank des lockeren, leicht verschieblichen Unterhautbindegewebes und der dehnbaren Haut die voluminösen Krankheitsproducte leichter subcutan anhäufen und ausdehnen konnten, sich keine breiten Ulcerationen ausbildeten, während die straffe derbe Haut der Meerschweinchen wohl im Verein mit der überhaupt höheren Empfänglichkeit dieser Tiere für Tuberkulose die Entstehung von Geschwüren begünstigt.

Wenn im ganzen bei den Kaninchen in unseren Versuchen die TR-Tuberkulose weit milder verlief, als beim Meerschweinchen, so ist daran jedenfalls ganz vorwiegend der Umstand schuld, dass das Kaninchen nicht in so hohem Grade für jede Infection mit Tuberkulose empfänglich ist, wie das Meerschweinchen, vor allem nicht für die subcutane Infection mit Tuberkelbacillenreincultur. Der TR-Behandlung wird man bei diesem gutartigem Verlaufe wohl eine unterstützende und die Heilung befördernde Wirkung zuerkennen dürfen.

Von Einzelheiten der mikroskopischen Untersuchung seien noch folgende erwähnt:

Bei Kaninchen I finden sich subcutan unter der Impfstelle noch grosszellige Züge und Knötchen, manchmal mit deutlicher Tuberkelstructur und mit centraler Riesenzelle. Der schrumpfende Abscess daselbst ist von einer Membran aus grosszelligem Gewebe gebildet, welches grosse polynucleäre Zellen enthält; das grosszellige Gewebe sowohl wie der aus meist abgestorbenen Eiterzellen bestehende Inhalt der Sackes enthalten Tuberkelbacillen in mässiger Menge. Die äussere Schicht der grosszelligen Abscessmembran ist stark mit einkernigen Rundzellen durchsetzt (Localreaction). Die innere grosszellige Lage, deren innerster freier Saum vielfach nekrotisch ist, stülpt sich oft in Form von Papillen oder Zotten in die Abscesshöhle hinein vor; in der Axe solcher Papillen verläuft jeweils ein Blutgefäss, welches von einem breiten und dichten Rundzellensaum umgeben ist.

Ein Impfversuch, welcher bei einem Meerschweinchen mit den subcutan unter der äusserlich vollständig verheilten Impfstelle gefundenen gelblich-bräunlichen geschrumpften Residuen der früheren Localtuberkulose von Kaninchen II angestellt wird, liefert ein negatives Ergebnis. In dem gelblichbraunen Impfbröckel, welcher dem Meerschweinchen 4 Wochen nach der Einpflanzung wieder entnommen worden war (s. Versuchsprotokoll S. 34), finden sich in zahlreichen Schnitten im ganzen 3 offenbar abgestorbene Tuberkelbacillen; in der Subcutis des Meerschweinchens ist keine Vermehrung der Tuberkelbacillen eingetreten und weder Allgemeintuberkulose noch locale Impftuberkulose erfolgt. Da bei der localen Impftuberkulose der Kaninchen demnach die Bacillen mit der Zeit gänzlich absterben können, so kann man annehmen, dass die Ausheilungen der Impftuberkulose hier unter Umständen thatsächlich definitive sind, und dass auch in anatomischer Hinsicht eine völlige restitutio ad integrum erfolgen kann.

In der Milz fehlen sowohl bei Kaninchen I wie bei Kaninchen II Spuren von Tuberkulose. Die Zellen der Pulpa enthalten sehr reichlich körniges Eisenpigment, sodass, wie beim Meerschweinchen, nach Vornahme der Eisenreaction in Schnitten die Pulpa mit blossen Auge betrachtet blau erscheint, während die pigmentfreien Follikel und Follikularstränge sich durch Lithioncarmin leuchtend rot gefärbt abheben. (Reichlicher Gehalt der Milzpulpazellen an Hämosiderin kommt auch dem normalen gesunden Kaninchen zu.) Manche Blutgefässe der Pulpa sind durch grosse blaue oder grünblaue Pigmentschollen und durch eisenpigmenthaltige Zellen ganz verstopft.

Die vereinzelt Knötchen in der Leber erweisen sich bei Kaninchen I als Coccidienknötchen; bei Kaninchen II dagegen als eigentümliche kleine Lebergewebsnekrosen, welche von einem Saum reactiver Entzündung und Bindegewebswucherung umgrenzt sind, und in welchen weder Tuberkelbacillen noch andere Bakterien nachzuweisen sind. Innerhalb der Lebergewebsnekrosen selbst stecken die Lebercapillaren voll von polynucleären Leukocyten. Eine Ursache dieser Nekrosen, welche wohl nicht als tuberkulösen Ursprungs zu betrachten sind, lässt sich nicht bestimmt angeben. Das interlobuläre periportale Bindegewebe zeigt eine ganz mässige Infiltration mit Rundzellen, bei Kaninchen I etwas mehr als bei Kaninchen II. Die Endothelien der Lebercapillaren zeigen in Osmiumpräparaten nicht geringe Verfettung. Tuberkulöse Veränderungen finden sich nicht in den Lebern.

Die Niere bietet bei Kaninchen I mässige degenerative Parenchymveränderungen: die Epithelien der Tubuli contorti, der aufsteigenden Schleifenschenkel und der Sammelgänge enthalten feinste Fetttröpfchen, doch im allgemeinen nur in mässiger Menge. (Die Epithelien der Niere gesunder durch Nackenschlag frisch getöteter Kaninchen zeigen in FLEMMING-Präparaten keine Fetttröpfchen.) Das Epithel der gewundenen Canälchen zeigt ferner stellenweise Aufquellung, körnigen Zerfall und Abstossung in das Canallumen, wo sich ausserdem manchmal blasige, schaumige und krümelige Massen vorfinden. In den Sammelgängen liegen manchmal rote und weisse Blutkörperchen, ausserdem auch Cylinder, zum Teil aus körnigen Gerinnungsmassen, zum Teil auch aus Zellen bestehend. Die Glomeruluskapseln enthalten selten etwas desquamirtes Kapselepithel und einige rote Blutkörperchen; die Gefässschlingen des Glomerulus sind stark mit Blut gefüllt. Diese Nierenveränderungen, welche schon bei Kaninchen I im ganzen als nicht sehr bedeutende zu bezeichnen sind, finden sich bei Kaninchen II in geringerem Masse vor; sie beschränken sich dort auf geringfügige Verfettung der Epithelien in den Sammelgängen und den aufsteigenden Schleifenschenkeln, deren Zellen manch-

mal auch braune Pigmentkörner enthalten, und auf etwas körnigen Epithelzerfall in den gewundenen Canälchen.

Im Herzen enthalten sehr zahlreiche Muskelfasern feine Fetttröpfchen, manchmal in nicht geringer Menge (Osmiumpräparat nach FLEMMING); die Fetttropfen sind manchmal an beiden Polen des Zellkerns reichlicher angehäuft, manchmal aber auch in der ganzen Faser verteilt. (Bei gesunden frischgetöteten Kaninchen enthalten die Herzmuskelfasern keine Fetttropfen.) Die Querstreifung ist deutlich. Manche Muskelfasern schliessen runde helle Vacuolen von verschiedener Grösse ein, die oft gruppenweise zusammenstehen und, weil nicht durch Osmium geschwärzt, nicht als Fetttropfen gedeutet werden können. Bei Kaninchen I ist die fettige Degeneration entschieden beträchtlicher als bei Kaninchen II.

In den im allgemeinen sonst normalen Lungen sind bemerkenswert mikroskopisch kleine mit blossen Auge nicht erkennbare, etwa die Fläche von 3—6 Alveolendurchschnitten umfassende Herdchen, innerhalb deren die Alveolen mit grossen runden oder sich gegenseitig abplattenden Zellen nebst wenigen Leukocyten ausgefüllt sind, während die interalveolaren Septen verbreitert, grosszellig gewuchert und mit Leukocyten infiltriert sind. An den Zellen dieser Herdchen ist mitunter etwas Kernzerfall bemerkbar, niemals aber kommen Gewebsnekrosen zu Gesicht. Manchmal enthalten die Herdchen, welche in nicht grosser Zahl vorhanden und bei Kaninchen I im allgemeinen etwas kleiner sind, als bei Kaninchen II, eine oder mehrere nicht gerade sehr grosse polynucleäre Zellen, die an Tuberkelriesenzellen erinnern, ohne indes die gewöhnliche Grösse und Gestaltung dieser Gebilde zu erreichen. Bei Kaninchen I, nicht bei Kaninchen II, gelingt es ganz selten im Protoplasma solcher polynucleärer Zellen veränderte Tuberkelbacillen mit unregelmässigen Anschwellungen nachzuweisen. Man wird demnach wohl diese Herdchen, welche wenigstens bei dem unmittelbar nach Abschluss der Behandlung getöteten Kaninchen I wahrscheinlich während der TR-Injectionen entstanden sind, als Folge eines Importes von Tuberkelbacillen in die Lunge ansehen dürfen; aber es scheint, dass es sich nicht um Bacillen von hinreichender Virulenz handelte, um eine eigentliche progressive Lungentuberkulose zu erzeugen, sondern um (zum Teil infolge der TR-Behandlung) wenig lebensfähige und wenig virulente Bacillen, welche nach Erzeugung kleinster, abortiver, nicht typischer Tuberkel, in denen die Nekrose fehlt, zugrunde gegangen sind, wofern sie überhaupt lebend in die Lunge eingeführt wurden. Diese Herdchen sind demnach wohl verwandt mit jenen, welche nach Einführung abgetöteter Tuberkelbacillen zur Beobachtung kommen und werden wohl, wie diese, mit der Zeit zurückgebildet. Somit hat bei den behandelten Kaninchen, nachdem auf dem Wege der Lymphbahnen und des Ductus thoracicus Bacillen in das Blut gelangt waren, die Tuberkulose noch in den Lungen einen missglückten Versuch der Ansiedelung gemacht; über die Lungen-capillaren hinaus ist keine Infection auf dem Blutwege zustande gekommen.

Im Rückenmark sind in MARCHI-Präparaten bei Kaninchen I und Kaninchen II eine geringe Anzahl degenerierter Fasern über die ganze weisse Substanz verteilt, ohne deutliche Bevorzugung einer bestimmten Gegend.

2) Immunisierungsversuche an Kaninchen.

Immunisierung gesunder Kaninchen habe ich nicht versucht, da diese Tiere wegen des inconstanten Eintretens der Allgemeintuberkulose nach subcutaner Infection kein geeignetes Object zum Studium dieser Fragen sind.

Dagegen habe ich versucht, ob Kaninchen, bei welchen schon während der TR-Behandlung der Impftuberkulose die Impfstellen äusserlich spurlos geschwunden und nach dem ganzen Verhalten, sowie nach Analogie gleichbehandelter secierter Tiere eine Allgemeintuberkulose mit grösster Wahrscheinlichkeit ausgeblieben war, nun für eine Wiederimpfung mit Tuberkelbacillen noch empfänglich sind. Verwandt wurden zu diesen Versuchen zwei Kaninchen, von welchen eines in der 1., das andere in der 2. Versuchsreihe mit TR behandelt worden war (s. den Schluss der Tabellen auf S. 10 u. S. 11). Bei diesen Tieren waren schon während der Behandlung die Impfstellen verschwunden; von Tuberkulose war äusserlich nichts mehr an ihnen wahrzunehmen, ihr Ernährungszustand war zur Zeit der Reinfection, die $\frac{1}{2}$ bzw. $\frac{3}{4}$ Jahr nach der ersten Impfung mit Tuberkelbacillen stattfand, ein sehr guter. Die Section der beiden anderen mit in Versuchsreihe I und II behandelten und dann $13\frac{1}{2}$ bzw. 26 Wochen nach der Infection getöteten Kaninchen hatte für Kaninchen I noch deutliche subcutane bacillenhaltige Reste der localen Impftuberkulose ergeben; bei Kaninchen II fanden sich subcutan an der Impfstelle nur noch ganz geringe nicht mehr infectionsfähige Reste. Beide Tiere hatten keine Allgemeintuberkulose, ganz seltene mikroskopisch kleine Herdchen in der Lunge beider Tiere sprachen für den Import nicht vermehrungsfähiger absterbender Tuberkelbacillen. Demnach kann für die beiden anderen gleichbehandelten, $\frac{1}{2}$ bzw. $\frac{3}{4}$ Jahre nach der ersten Infection zur Reinfection gelangenden Tiere als wahrscheinlich angenommen werden, dass bei ihnen damals eine Generalisierung der Tuberkulose ausgeblieben war.

Zunächst wurde das von Versuchsreihe I übrig gebliebene weisse Kaninchen am 21. X. 97, also ziemlich genau ein halbes Jahr nach der am 24. IV. 97 vorgenommenen Erstimpfung, innen am rechten Oberschenkel mit einigen bis stecknadelkopfgrossen Bröckeln einer Tuberkelbacillenreincultur subcutan geimpft. Es wurde absichtlich zunächst eine Cultur gewählt, von der nur mehr geringe Virulenz zu erwarten war, nämlich eine sehr reichlich angewachsene, damals 6 Monate alte Blutserum-Reincultur, welche von der zur Erstimpfung benutzten am 20. IV. 97 angelegt worden war. Sie war seitdem, durch eine Gummikappe vor dem Vertrocknen bewahrt, im Thermostaten bei $37,5^{\circ}$ C. gehalten worden und besass noch völlig klares Condenswasser. Mit annähernd der gleichen Menge derselben sechsmonatlichen Cultur wurde gleichzeitig ein normales Kaninchen ebenfalls am Oberschenkel subcutan geimpft. Drei Wochen nach dieser Impfung zeigte das nach TR-Behandlung reinficierte Tier an der Impfstelle eine kaum erbsengrosse schlaaffe subcutane Schwellung, auf deren Höhe eine etwa stecknadelkopfgrosse gelbe Borke sass; auf leichten Druck quoll unter der Borke etwas käsiger Eiter hervor. Das Controllkaninchen hatte demgegenüber nach 3 Wochen an der Impfstelle eine subcutane mehrhöckerige, über haselnussgrosse, pralle, mit dem

Muskel verwachsene Schwellung, welche auf der Kuppe eine linsengrosse gelbe Borke trug. In der Folgezeit nahm diese Schwellung noch beträchtlich zu, wurde weich und entleerte käsigen, tuberkelbacillenhaltigen Eiter, und es zogen einige knotige Stränge subcutan von der Impfstelle gegen die Leistenbeuge.

Dagegen hatte bei dem reinficierten vorbehandelten Tier die Schwellung an der Impfstelle 4 Wochen nach der Wiederimpfung nur noch die Grösse einer Linse, war also beträchtlich abgeflacht; ein unter der kleinen Borke hervorgeprägtes Tröpfchen Eiter enthielt fast keine normalen Tuberkelbacillen, dagegen reichlich unregelmässig verdickte, gequollene Bacillen, die sonst die Färbung der Tuberkelbacillen annahmen. Diese veränderten Tuberkelbacillen bestehen aus 2 oder 3 unregelmässigen Anschwellungen, manchmal auch aus einer Reihe kleinerer unregelmässiger Körner, oder sie besitzen an jedem Ende oder in der Mitte seitlich knöpfchenförmige Anschwellungen. Solche Bacillen liegen oft haufenweise zusammen und sehen dann, da die Stäbchenform meist in rundliche Körperchen verschiedener Grösse aufgelöst ist, wie ein Haufen unregelmässiger Kokken mit der Färbung von Tuberkelbacillen aus. Derartige veränderte Bacillen finden sich auch häufig im Protoplasma von Eiterzellen eingeschlossen. Es handelt sich hier offenbar um Involutionsformen der eingeführten Tuberkelbacillen, welche in dem Kaninchen nicht weiterwachsen konnten; direct aus der benutzten Reincultur entnommenes Material zeigte gut erhaltene oder nur einfach körnig veränderte Bacillen.

Die Schwellung an der Impfstelle schwand in der Folgezeit bei dem reinficierten Tier bald vollständig; am 1. I. 98, 10 $\frac{1}{2}$ Wochen nach der Wiederimpfung, zeigte nur noch eine punktförmige, feine, ganz flache, glatte weisse Narbe die Infektionsstelle an. Der Ernährungszustand des Tieres blieb stets ein guter.

Bei dem Controllkaninchen dagegen bestanden die grossen Knoten an der Impfstelle noch, als dasselbe am 16. IV. 98, also etwa $\frac{1}{2}$ Jahr nach der Infection, getötet wurde. Bei der Section fanden sich unter der wieder geschlossenen Epidermis subcutan an der Impfstelle und oberhalb derselben mehrere mandel- bis haselnussgrosse Säcke aus graurotem Gewebe, welche mit käsigem Eiter gefüllt waren. Sonst waren nur in der Lunge zwei nicht über hanfkorn-grosse tuberkulöse Herde aufzufinden.

Das Tier, bei welchem die erste Reinfection mit weniger virulentem Material sich an der Impfstelle so rasch zurückgebildet hatte, wurde am 22. I. 98, 13 $\frac{1}{2}$ Wochen nach der ersten Wiederimpfung, einer zweiten Reinfection mit stark virulentem Material ausgesetzt und gleichzeitig das andere übrig gebliebene, mit TR behandelte Kaninchen (von Versuchsreihe II) einer ersten Reinfection mit demselben Material unterworfen. Benutzt wurde eine junge, schön angewachsene Reincultur, welche direct aus Lebertuberkeln eines mit

menschlichem Caverneninhalt inficierten Meerschweinchens gewonnen war. Die subcutane Impfung fand diesmal bei beiden Tieren innen am linken Oberschenkel statt.

Beide Tiere, sowie ein gesundes Controllkaninchen und ein Meerschweinchen erhielten ziemlich viel Impfmateriel mit der Platinöse in die Hauttasche eingeführt, die Kaninchen je etwa 3—4 stecknadelkopfgrosse Bröckel.

Das Controllmeerschweinchen starb am 30. IV. 98, also 14 Wochen nach der Infection, an schwerster und ausgedehntester Allgemeintuberkulose.

Bei den beiden reinficierten Kaninchen bildeten sich subcutan an der Impfstelle zunächst die gewöhnlichen käsigen Abscesse; bei dem nur einmal reinficierten Tier war nach etwas mehr als 3 Monaten an der Impfstelle jede Spur von Schwellung wieder geschwunden und überhaupt nichts mehr von der Impfung zu sehen, während das andere Tier noch bei seinem Tode dort einen subcutanen käsigen Abscess hatte. Beim Controllkaninchen entwickelte sich eine über taubeneigrosse Schwellung an der Impfstelle; auf dieser Schwellung bildete sich in den ersten Wochen plötzlich, wahrscheinlich infolge von Bisswunden, ein grosses, unregelmässig zackiges, im Grunde käsiges Geschwür, welches sich nach etwa 3 Monaten wieder geschlossen hatte und vernarbt war.

Am 25. V. 98, also gerade 13 Monate nach der am 24. IV. 97 vorgenommenen Erstinfection, und fast 18 Wochen nach der ersten bzw. zweiten Reinfection vom 22. I. 98 wurden die beiden Kaninchen getötet, ebenso das Controllkaninchen.

Letzteres hatte an der äusserlich vernarbten Impfstelle subcutan noch einen mandelförmigen Abscess mit käsigem Eiter. In den Lungen fanden sich etwa 6 kirschkerngrosse und einige wenige kleinere Conglomerattuberkel, die zum Teil verkäst waren. In den übrigen Organen war makroskopisch keine Tuberkulose nachweisbar; nirgends Drüsenschwellungen.

Das nur einmal am 22. I. 98 reinficierte Kaninchen (von Versuchsreihe II) zeigte an der ersten und zweiten Impfstelle nicht die geringsten Spuren von Tuberkulose mehr. Die locale Impftuberkulose war spurlos verschwunden. Keine Lymphdrüsenschwellungen. In der sonst normalen Lunge vereinzelte stecknadelkopfgrosse grauweisse Knötchen. In der Leber finden sich eine Anzahl hanfkorn-, erbsen-, höchstens kirschgrosser harter, gelblichgrauer scharf abgegrenzter rundlicher Knoten, welche auf Durchschnitten aus einer äusseren Schicht von grauem, durchscheinendem Gewebe bestehen, dessen peripherste Lagen mehr weisslich, derbfibrös sind. Die centralen Partien der Knoten sind gelb, anscheinend verkäst, zum Teil auch verkalkt, mörtelartig. Die grösseren aussen an der Leber liegenden Knoten sitzen in leichten grubigen Vertiefungen der Leberoberfläche.

Das zweimal reinficierte Kaninchen (von Versuchsreihe I) hatte nur an der von der zweiten Reinfection herrührenden Impfstelle subcutan noch einen zwanzigpfennigstückgrossen flachen käsigen Abscess; die früheren Impfstellen sind völlig verschwunden. Der rechte Nebenhoden ist stark vergrössert, verkäst; rechts neben der Lendenwirbelsäule eine retroperitoneale verkäste Lymphdrüse.

Das grosse Netz verdickt, verkürzt, liegt als käsiger Streifen dem Quercolon an. Milz in der Länge und Breite vergrössert, enthält einzelne bis stecknadelkopfgrosse gelbe, verkäste Tuberkel. In den Nieren ganz vereinzelt graue miliare Tuberkel. Leber zeigt in ihren mittleren Teilen nur noch kleine Reste von Lebergewebe; an Stelle desselben findet sich dort ein grosses Conglomerat aus sehr zahlreichen, meist kugelrunden hanfkorn-, erbsen-, kirschgrossen gelbrötlichen Knoten, die nur selten durch Lebergewebe, meist durch dünne lockere bindegewebige Bänder und Membranen mit einander verbunden sind, manchmal auch nur durch einen kurzen beweglichen fibrösen Stiel mit der Masse der übrigen zusammenhängen. Die kugeligen Knoten sind hart, auf dem Durchschnitt meist solid, bestehen, wie die bei dem vorigen Tiere beobachteten, aus einem Mantel von graurotem durchscheinendem Gewebe, dessen äussere Lage mehr weiss, fibrös ist; die inneren Teile der kugeligen Knoten sind jeweils gelb, anscheinend verkäst und zum Teil, besonders im Centrum, verkalkt, mörtelartig. Die Verkäsungen sind nicht bröckelig, sondern fest, derb. Aus eigentlichem zusammenhängendem Lebergewebe besteht nur noch je ein stark vergrösserter, im rechten und linken Hypochondrium gelegener Leberlappen, dessen einzelne Läppchen stark vergrössert sind. Diese beiden noch im ganzen erhaltenen und hyperplastischen Leberlappen enthalten nur vereinzelt der beschriebenen Knoten. Die Leber ist an verschiedenen Stellen mit dem Zwerchfell fest verwachsen. In den Lungen finden sich nur vereinzelt, höchstens kirschkerngrosse tuberkulöse Herde mit kleinen gelben Verkäsungen.

Die zwei reinficierten Tiere zeigen somit zweifellos in den Lungen und der Milz stärker entwickelte tuberkulöse Veränderungen, als sie bei den anderen beiden nach der ersten Infection und der folgenden TR-Behandlung getöteten Kaninchen (K. I u. II) nachweisbar waren, wo nur mikroskopisch kleinste wahrscheinlich nicht progressive Herdchen in den Lungen zu finden waren. Es erscheint auch besonders bezüglich des zweimal reinficierten Tieres höchst wahrscheinlich, dass die Tuberkulose dieser Organe auf die Reinfektionen nach der Behandlung zurückzuführen ist, dass somit eine Immunität gegen Tuberkulose nach TR-Behandlung der ersten Infection nicht eingetreten war.

Bezüglich der eigenartigen grossknotigen Leberveränderungen mussten besonders bei dem zweimal reinficierten Tier, dessen mittlere Leberpartieen fast ganz durch das erwähnte Conglomerat aus runden Knoten ersetzt war, Zweifel auftreten, ob sie überhaupt tuberkulöser Natur waren, zumal die beiden Kaninchen eine Anzahl freier Cysticerken in der Bauchhöhle hatten. Solche Cysticerken fanden sich indes bei zahlreichen Kaninchen unseres Bestandes in der Bauchhöhle, ohne dass ähnliche Leberveränderungen dabei vorhanden waren. Bei Durchschneidung zahlreicher grösserer und kleinerer Knoten fanden sich aber thatsächlich in einzelnen kleineren dünnwandigen derselben Reste eines Blasenwurmes vor. Eine vorläufig an Gefrierschnitten angestellte mikroskopische Untersuchung eines grösseren und eines kleineren soliden harten Knotens ergab folgendes: der graue schmale Rand der Knoten bestand aus grosszelligem Granulationsgewebe, in welchem eine Anordnung in Form von Tuberkeln nicht constatiert werden konnte; gegen die Mitte des

Knotens hin wurde dieses Gewebe nekrotisch, ohne indes zunächst zu zerfallen, sondern die concentrischen Züge und Schichten des Gewebes blieben zunächst noch als solche erhalten, es fehlten aber die Kerne. Erst gegen das Centrum hin folgten dann Zerfallsmassen mit Verkalkung. Tuberkelbacillen konnte ich nicht nachweisen. Die subcutane Uebertragung von Stücken der Knoten auf 3 Meerschweinchen führte nicht zu tuberkulöser Infection. Es handelt sich demnach wohl um abgestorbene, verkalkte Cysticerken, die von einer dicken, zum Teil abgestorbenen Bindegewebskapsel umschlossen sind. Ob bei dieser eigentümlichen Abkapselung Tuberkulose in irgend welcher Weise einmal mit im Spiele war, ob vielleicht die TR-Behandlung für die Entstehung der Bindegewebswucherung von Bedeutung war, liess sich nicht feststellen.

Es ist deswegen seit dem Januar 1896 Herr Professor R. Pfeiffer, Vorsteher der wissenschaftlichen Abteilung im Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin, in die Redaktion eingetreten.

Um die angedeuteten Ziele zu erreichen, zerfällt der Inhalt des **Centralblatts für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten** in folgende Abteilungen:

1) **Referate.** Diese bilden einen Hauptteil des Blattes und es ist die Aufgabe derselben, den Inhalt aller diesbezüglichen im In- und Auslande selbstständig oder in periodischen Schriften erscheinenden Arbeiten über Bakteriologie und Parasitenkunde, Infektionskrankheiten des Menschen und über die durch tierische und pflanzliche Feinde verursachten Krankheiten, die gegen dieselben anempfohlenen Vorbeugungs- und Bekämpfungsmittel, sowie über alles, was dazu beitragen kann, unsere Kenntnisse von dem Leben der Pilze und anderer Schmarotzer zu erweitern, in knapper, streng wissenschaftlicher Form wiederzugeben. Objectivität der Darstellung soll möglichst streng gewahrt werden, sachliche Kritik doch nicht ausgeschlossen sein, sofern sie sich von allen Persönlichkeiten freihält. Durch Namensunterschrift der Referenten soll die Gedicgenheit der Besprechungen möglichst gesichert werden.

2) **Zusammenfassende Uebersichten.** Diese Uebersichten haben den Zweck, den nicht auf diesen Gebieten selbstthätigen Lesern ein möglichst getreues Bild der historischen Entwicklung unserer gegenwärtigen Kenntnis über bestimmte einschlagende wichtige Fragen, z. B. über die Cholera, Tuberkulose, Milzbrand etc. zu geben, dieselben sollen in längeren, also nicht jährlichen, Zwischenräumen wiederholt werden.

3) **Systematisch geordnete wöchentliche Uebersichten über die neueste bakteriologische und parasitologische Litteratur aller Länder;** dieselben geben ein möglichst vollständiges Bild aller Leistungen der letzten Wochen.

4) **Originalarbeiten.** Das Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten veröffentlicht, entsprechend seinem Charakter als zusammenfassendes Organ, zugehende nicht zu umfangreiche Mitteilungen eventuell Abbildungen. Die Beigabe von Tafeln kann in Ausnahmefällen zugestanden werden. Als Originalarbeiten sollen auch Original-Referate über Arbeiten bakteriologischen oder parasitologischen Inhalts veröffentlicht werden, welche in bakteriologischen etc. Instituten gearbeitet wurden, aber anderweitig erscheinen. Es wird das Bestreben der Redaktion sein, solche Original-Referate möglichst gleichzeitig mit dem Erscheinen der betr. Arbeiten zum Abdruck zu bringen und sie erbittet für diesen Zweck die Mitarbeit der Vorstände bakteriologischer Institute.

5) **Berichte und Originalabhandlungen über Impfung und Schutzimpfung, sowie künstliche Infektionskrankheiten.**

6) **Berichte über alle die Entwicklungshemmung und Vernichtung der Bakterien und anderer Parasiten betreffenden Fragen.**

7) **Berichte über die in das Gebiet der Bakteriologie und Parasitologie einschlagenden Vorträge und Verhandlungen auf Naturforscherversammlungen, ärztlichen und sonstigen Kongressen.**

Das „Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten“ erscheint im Umfange von 2–3 Bogen wöchentlich. Jährlich erscheinen zwei Bände im Umfange von mindestens 60 Bogen. Der Preis eines Bandes beträgt 15 Mark.

Probenummern stehen auf Wunsch gratis und franco zu Diensten.

Ehrlich, P., Professor Dr., Geheimer Medizinalrat, **Die Werthbemessung des Diphtherieheilserums und deren theoretische Grundlagen.** Preis: 80 Pf.

Fischer, Dr. Alfred, a. o. Professor der Botanik in Leipzig, **Vorlesungen über Bakterien.** Mit 29 Abbildungen. 1897. Preis: 4 Mark.

Hertwig, Dr. Oscar, o. ö. Professor, Director des Anatomisch-Biologischen Instituts der Universität Berlin, **Ueber die physiologische Grundlage der Tuberculinwirkung.** Eine Theorie der Wirkungsweise bacillärer Stoffwechselproducte. Preis: 80 Pf.

Löwit, Dr. M., o. ö. Prof. d. allgem. u. experiment. Pathologie a. d. k. k. Universität Innsbruck, **Vorlesungen über allgemeine Pathologie.** Erstes Heft. **Die Lehre vom Fieber.** Mit 41 Abbildungen im Text. 1897. Preis: 5 Mark.

Medicinisch-Chirurgisches Centralblatt No. 8, 1897:

Die interessante Monographie, welche als erstes Heft der Vorlesungen über allgemeine Pathologie eben erschienen ist, giebt eine ausführliche zusammenfassende Uebersicht über Theorie, Erscheinungsformen und Begleitzustände des Fiebers.

Die Einhaltung der Vorlesungsform gewährt der Darstellung das unmittelbar Eindrucksvolle des gesprochenen und schafft durch wiederholte Anknüpfung an die bereits früher erörterten einschlägigen Fragen den innigsten Zusammenhang des gesamten Stoffes. Es war zum Zwecke einer erschöpfenden Behandlung des Fiebers notwendig, die älteren Lehren nach ihrer Bedeutung darzulegen und kritisch zu beleuchten, und dann in ausführlicher Weise die Cohnheimsche Theorie eingehend zu behandeln. Dazu bietet Verfasser auf eigenen Untersuchungen basierende kritische und erläuternde Darstellungen, die sich auch auf die neueren Forschungsergebnisse über Wärme und Fieber erstrecken. Es gereicht dem Buche nur zum Vorzug, dass in dieser Hinsicht die Gebiete der Klinik und der Pathologie eng verknüpft werden. Im Ganzen bietet uns die Monographie ein abgerundetes und gewandt geschriebenes Compendium des wichtigen Abschnittes der allgemeinen Pathologie, so dass wir der weiteren Folge der Vorlesungen mit Interesse entgegensehen. Das Heft ist von der Verlagsfirma sehr hübsch ausgestattet.

— **Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe.** Mit 2 lithographischen Tafeln. Preis: 4 Mark 50 Pf.

Migula, Dr. W., o. ö. Professor an der technischen Hochschule zu Karlsruhe, **System der Bakterien.** Handbuch der Morphologie, Entwicklungsgeschichte der Bakterien. Erster Band. **Allgemeiner Teil.** Mit 6 Tafeln. Preis: 12 Mark.

Rumpf, Prof. Dr. Th., Direktor des Neuen Allgemeinen Krankenhauses in Hamburg-Eppendorf, **Die Cholera indica und nostras.** Mit 1 lithogr. Tafel. 1898. Preis: 3 Mark 60 Pf.

Wasielewski, Dr. von, Assistenzarzt II. Klasse, **Sporozoenkunde.** Ein Leitfaden für Aerzte, Thierärzte und Zoologen. Mit 111 Abbildungen im Text. 1896. Preis: 4 Mark.

Weichselbaum, Dr. A., o. ö. Professor der pathologischen Anatomie in Wien, **Parasitologie.** Mit 78 Abbildungen. 1898. Preis: 6 Mark.

Ziemann, Dr. Hans, Marinestabsarzt, **Über Malaria- und andere Blutparasiten** nebst Anhang: Eine wirksame Methode der Chromatin- und Blutfärbung. Mit 165 farbigen Abbildungen und Photogrammen auf 5 Tafeln und 10 Fieberkurven. Preis: 8 Mark 50 Pf.



Stroebe, Hermann

Ueber die Wirkung des neuen Tuberkulins TR auf Gewebe und Tuberkelbacillen

Jena 1898

Path. 1222 r

urn:nbn:de:bvb:12-bsb11873605-9